

Aus dem Städtischen Bürgerhaus-Hospital Berlin-Charlottenburg

Innere Abteilung

Dirigierender Arzt: Professor Dr. med. Ingeborg Falck

SERUMLIPOPROTEIDE NACH
ALIMENTÄRER FETTBELASTUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1969

vorgelegt von

Jochen Christian Korsukewitz

aus Wien

Aus dem Städtischen Bürgerhaus-Hospital Berlin-Charlottenburg

Innere Abteilung

Dirigierender Arzt: Professor Dr. med. Ingeborg F a l c k

Serumlipoproteide nach
alimentärer Fettbelastung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jochen Christian Korsukewitz

aus Wien

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz Naumann
Referent: Professor Dr. med. Ingeborg Falck
Korreferent: Professor Dr. med. Dr. rer.nat. Heinz Tiedemann



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 28.8.1969

	Disposition	Seite
A)	Einleitung	2
B)	Allgemeiner Teil	2
	1) Neutralfette im Darmlumen	2
	2) Resorptionswege	3
	a) Diffusion	3
	b) Pinocytose	4
	3) Synthese der Triglyceride in der Darmmukosa	4-5
	4) Bedeutung der Kettenlänge der Fettsäuren	6
	5) Chylomikronen	6
	a) Eigenschaften	6-7
	b) Stoffwechsel	8-9
	6) Serumlipoproteide	10-11
	a) Klassifizierung	10-11
	b) Antiserum	12
	c) Abhängig von Geschlecht und Alter	12-13
	d) Beziehung zur Arteriosklerose	13-14
C)	Spezieller Teil	14
	1) Eigene Untersuchungen	14
	a) Patientengut	14
	b) Methodik	15-18
	2) Statistik	18
	3) Ergebnisse	18-24
D)	Diskussion	24
	1) Resorption und Assimilation	24
	2) Resorptionsanomalien bei:	24
	a) Hydrolisierenden und emulgierenden Substanzen	24-25
	b) Diffusion	26
	c) Enzymatische Systeme:	26
	aa) Ursachen der Hypoxie der Resorptionszelle	27-28
	bb) Autoregulation der kapillären Zirkulation	29
	cc) Hormonelle Beeinflussung	29
	3) Assimilation und Klärsystem	29-31
	4) Umwandlung der Lipoproteide	31
	5) Die Biosynthese der Triglyceride und das lipoproteinbildende System in der Leber	32
	6) Lipoproteide im Alter	33-34
E)	Zusammenfassung	34-35
F)	Tabellen	36-40
G)	Literaturverzeichnis	41-59

A) Einleitung

Seit Ende des vergangenen Jahrhunderts ist das Interesse an den physiologischen und pathophysiologischen Veränderungen der Blutfette stetig gestiegen. Die Untersuchungen der letzten 25 Jahre über die Bedeutung und Funktion der Serumlipide haben immer wieder zu neuen Erkenntnissen und wieder daraus folgenden Problemen geführt. Im einzelnen sind heute noch nicht alle Fragen über dieses Stoffwechselgebiet geklärt. Diese Arbeit soll ein Beitrag zum Gebiet des intermediären Fettstoffwechsels sein. Es wurden die Veränderungen bestimmter Serumlipoproteide nach alimentärer Fettbelastung bei jungen und alten Menschen untersucht, um mögliche Unterschiede in der Resorption und Assimilation der Fette aufzuzeigen. Besonderes Interesse galt marantischen Patienten. Die Untersuchungsergebnisse werden diskutiert.

B) Allgemeiner Teil

1) Neutralfette im Darmlumen

Im Darmlumen werden die Neutralfette der Nahrung durch die Pankreaslipase in Gegenwart der Gallensäuresalze hydrolysiert. Da ungefähr 60 % der Triglyceride völlig aufgespalten werden, während der Rest der Neutralfette nur teilweise zerlegt wird, entsteht ein Gemisch aus Fettsäuren, Mono-, Di- und Triglyceriden (6, 7, 15). Gallensäuresalze bilden als Emulsionsmittel in wässriger Lösung oberhalb einer bestimmten Konzentration Aggregate, die Micellen genannt werden. Wasserunlösliche Moleküle, wie Fettsäuren, können im Innern der Micellen gelöst werden. Dieser Vorgang wird in der anglo-amerikanischen Literatur als "micellar-solubilization" bezeichnet (3, 74, 99, 148). Isoliert man die Micellarphase des Darminhaltes nach einer fettreichen Mahlzeit, so zeigt sich, daß sie freie Fettsäuren und Monoglyceride enthält, jedoch keine meßbaren Konzentrationen von Di- und Triglyceriden (76). Diese Beobachtung wird erklärt durch die gute Löslichkeit der Fettsäuren und Monoglyceride in Gallensäuresalzlösungen, in der die Di- und Triglyceride nicht löslich sind.

2) Resorptionswege

a) Diffusion

Die möglichen Resorptionswege der verschiedenen Substanzen werden durch die Membranstruktur der Resorptionszellen bestimmt. Nach HOGBEN wird die Zellmembran als ein mit Poren ausgerüstetes, im wesentlichen aus Lipiden bestehendes Gebilde angesehen, durch das die Substanzen entweder passiv diffundieren, aktiv transportiert werden oder es durch Pinocytose überwinden (21, 41, 71, 77, 125, 126, 129). Aber nicht alle aktiv resorbierten Stoffe werden gegen einen Konzentrationsgradienten resorbiert. Eine Substanz kann unter Umständen schneller resorbiert werden als durch einfache passive Diffusion allein erklärbar ist. Diese Art der Resorption wird als erleichterte Diffusion bezeichnet (184). Die Lokalisation der Resorption ist aber nicht nur abhängig von dem Vorhandensein eines aktiven Transportsystems, der Möglichkeit zur passiven Diffusion oder Pinocytose, sondern wird auch bestimmt durch die Beziehung der Passagegeschwindigkeit zur Resorptionsrate (2, 13, 21, 170). So ist es zu erklären, daß bei geringer Fettzufuhr der größte Anteil im Jejunum resorbiert wird, während bei extremer Belastung das Fett durch die Darmmotilität bis ins Ileum transportiert und erst hier vollständig aufgenommen wird (14). Es vermag die Funktion hinsichtlich der Resorptionskapazität zu übernehmen, so daß man von einer funktionellen Reserve oder von dem mobilisierbaren, ruhenden Darmdepot spricht (13, 14).

Die Aufnahme von Fettsäuren und Monoglyceriden durch die Resorptionszelle scheint ein von Energie unabhängiger Prozeß zu sein (85 zit. n. 75). Sie erfolgt durch Diffusion, obwohl eine "erleichterte Diffusion" nicht völlig auszuschließen ist. Ein Beweis für die Resorption von Fett durch Diffusion kann darin gesehen werden, daß die Art des vorhandenen oberflächenaktiven Agens im Darmlumen keinen Einfluß auf die Resorptionsrate hat, vorausgesetzt, daß die Hydrolyse und die Aufnahme nicht andersartig gestört sind (168). HOFFMANN nimmt an, daß die Resorption durch Diffusion eingeleitet wird, indem sich Micellen mit der Membran der Mikrovilli der Resorptionszelle kombinieren (75). Diese Kombination soll sich

aufgrund von Bindungskräften zwischen den Molekülen der Gallensäuresalze und den die Zellmembranbildenden Molekülen ausbilden.

b) Pinocytose

Die von PALAY und KARLIN angestellten Beobachtungen bei Ratten ließen sie vermuten, daß in die Resorptionszelle Anhäufungen von Triglyceridmolekülen durch Pinocytose eintreten (125). Diese anschließend durch eine Membran umhüllten Fetttropfchen werden durch das apicale Cytoplasma zur supranukleären Golgizone transportiert. Der Austritt an der seitlichen Zellgrenze erfolgt durch Pinocytose im umgekehrten Sinne (125). Untersuchungen anderer Forscher über Art und Bedeutung dieser Fettaufnahme haben zu einander widersprechenden Ergebnissen geführt, so daß sogar angezweifelt wird, ob die Pinocytose eine quantitative Bedeutung für die Fettersorption hat (97, 110, 111, 115, 126, 129, 168, 169, 170). So ist immer noch ungesichert, ob Triglyceride vornehmlich als molekulare Ansammlungen pinocytiert werden oder in die Zelle als einzelne Moleküle diffundieren wie z.B. die Monoglyceride und die Fettsäuren.

3) Synthese der Triglyceride in der Darmmukosa

Die in die Zelle diffundierten Fettsäuren werden in der Resorptionszelle zu Triglyceriden resynthetisiert (109). Die Veresterung der Fettsäuren mit Glycerin in der Resorptionszelle ist keine Umkehrung der Hydrolyse. Der wesentliche Schritt der Veresterung ist die Aktivierung der Fettsäuren zum Acyl-Coencym-A. Der dazu benötigte Energieaufwand wird geliefert, indem Adenosintriphosphat (ATP) zu Adenosindiphosphat (ADP) umgewandelt wird, welches wiederum durch die exogenen Reaktionen des Zitronensäurezyklus und der Atmungskette von dem energieärmeren Adenosindiphosphat in die energiereichere Adenosintriphosphat-Form zurückverwandelt wird. Nach ihrer Umwandlung zu Coenzym-A-Derivaten reagieren die Fettsäuren zuerst mit L- α -Glycerophosphat und bilden damit Phospholipide in Form von phosphorylierten Mono-

glyceriden. Durch weitere Reaktion mit einem Molekül Fettsäure-Coenzym-A entstehen phosphorylierte Diglyceride, die nach Abgabe ihres phosphathaltigen Radikals durch Reaktion mit einem Acyl-Coenzym-A-Molekül zu Triglyceriden umgewandelt werden. Monoglyceride werden entweder direkt zu Diglyceriden versetzt oder aber durch die Mukosa-Lipase zu Fettsäuren und Glycerol gespalten. Das Endprodukt aller dieser Reaktionen sind Triglyceridmoleküle, welche dann von Cholesterinester, Phospholipiden und einer Eiweißhülle umgeben werden. Dadurch entsteht das Chylomikron, welches in der Lymphe erscheint. Die genannten Reaktionen sind in vitro und in vivo durchgeführt worden (24, 28, 80, 131, 162). Die einzelnen Phasen der Triglyceridaufnahme durch den Darm sind in folgendem Schema zusammengefaßt:

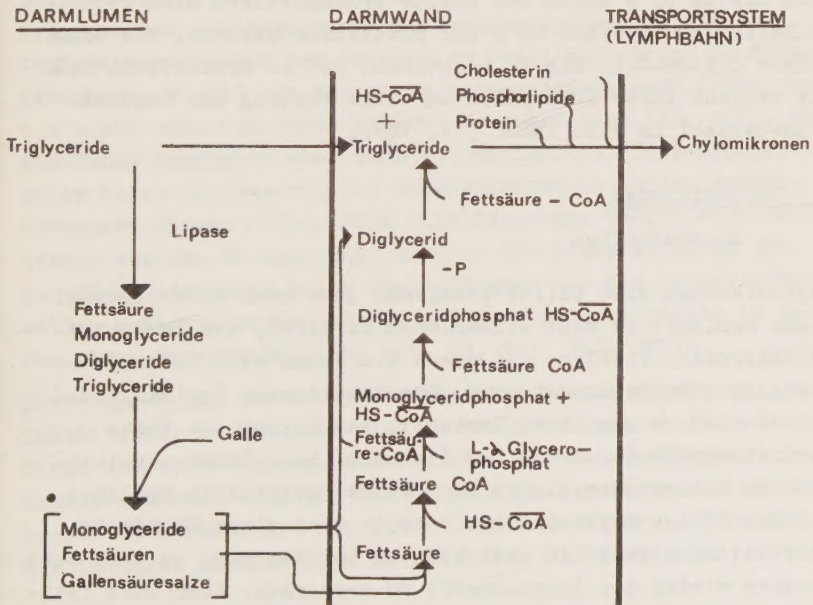


Abb. 1 Resorption der Triglyceride (Vereinfachte schematische Darstellung)

*Micellarphase

4) Bedeutung der Kettenlänge der Fettsäuren

Die Resynthetisierung der Triglyceride und die Bildung von Chylomikronen sind vornehmlich bei langkettigen Fettsäuren zu beobachten. Die kurz- und mittelkettigen Fettsäuren werden nicht zu Triglyceriden verestert. Dies soll mit ihrer größeren Wasserlöslichkeit und durch die geringe Menge ihrer für die Veresterung spezifischen Enzyme zusammenhängen. Deshalb liegen sie vor allem in Form von ungebundenen Fettsäuren vor. Weiterhin werden sie direkt über die Vena portae dem Blut zugeführt, während die Chylomikronen durch den Ductus thoracicus in den Blutstrom und damit zunächst in die Lungen gelangen (7, 8, 19, 33, 41, 67, 151). Demzufolge ist bei Gabe von Mischfetten, die vorwiegend aus mittelkettigen Fettsäuren bestehen, kein wesentlicher Anstieg der Blutfettwerte zu erwarten. Ebenso wenig kommt es zur Vermehrung der Chylomikronen. EGGSTEIN u. SCHETTLER bestätigen diese Überlegung durch Untersuchungen (32). Es konnte gezeigt werden, daß die Laurinsäure noch bis zu 55 % durch die Lymphe transportiert wird (9). Da Butter zu ungefähr 88 % aus Fettsäuren besteht, die eine höhere C-Atom-Zahl als 12 aufweisen, ist es erklärlich, daß sie während ihrer Resorption zu einem Anstieg der Chylomikronenanzahl im Blut führt (11, 165).

5) Chylomikronen

a) Eigenschaften

Chylomikronen sind definitionsgemäß jene nach einer fetthaltigen Mahlzeit im Blut vorhandenen Partikel, die im Dunkelfeldmikroskop sichtbar und durch die Brown'sche Molekularbewegung gekennzeichnet sind. Die Bezeichnung Chylomikronen leitet sich ab aus ihrer Herkunft, dem Chylus und ihrer durchschnittlichen Größe von 1 Mikron (52). Unter physiologischen Bedingungen steigt nach einer fettreichen Mahlzeit die Anzahl der Chylomikronen bereits nach einer Stunde an, erreicht nach zwei bis drei Stunden ihr Maximum, um nach acht Stunden wieder den Ausgangswert zu erreichen. Auch nach fettfreien Mahlzeiten ist ein Anstieg der Chylomikronenanzahl zu beobachten (18, 34, 44, 45, 52). Findet man nach acht

Stunden noch immer reichlich Chylomikronen im Serum, so liegt eine Anomalie des Fettstoffwechsels vor. So finden sich bei pathologischen Hyperlipaemien, z.B. bei Nephrosen, Hypothyreosen, bestimmten Pankreatiden, essentiellen Hyperlipämien dauernd vorhandene Chylomikronämien (20, 149, 152, 153).

Bei fettarmer Diät bestehen die Chylomikronen vornehmlich aus endogen synthetisierten Lipiden, während bei Fettbelastung mit verschiedenen Fetten die biochemische Analyse der während der alimentären Hyperlipämie reichlich vorhandenen Chylomikronen eine weitgehende Identität mit dem jeweils zugeführten Fett ergibt, ohne daß eine Fettsäure bevorzugt in die Chylomikronen-Triglyceride eingebaut worden wäre (88, 96). Damit ist erwiesen, daß die alimentäre Hyperlipämie ausschließlich durch die Nahrungsfette verursacht wird. Auch die Größe der Chylomikronen scheint von der Art des zugeführten Fettes abhängig zu sein (26). Die Chylomikronen bestehen nach LAURELL aus 84,7 % Triglyceriden, 8 % Gesamtcholesterin, 7,3 % Phospholipiden und 1,7 % Protein (98). Aufgrund der vorliegenden Fetteiweißverbindung werden die Chylomikronen gemäß der Definition der Lipoproteide zu diesen gerechnet, obwohl man bei einer durchschnittlichen Größe von $1,0 \mu$ nicht mehr von einem Molekül sprechen kann (53, 127). Die Zuordnung erscheint aber auch berechtigt, da die β -Lipoproteide durch Einlagerung von Triglyceriden in Chylomikronen übergehen können (154). Eine enge Beziehung ergibt sich weiterhin aus der Beobachtung, daß bei dem Krankheitsbild der A- β -Lipoproteinämie keine Chylomikronen von den Resorptionszellen gebildet werden können und prae- β -Lipoproteide im Serum nicht nachweisbar sind (82, 87, 101, 147, 181).

Unterbindet man die Lipoproteinsynthese durch Gaben von Inhibitoren, so kann man gleiche Beobachtungen anstellen (146). Diese Untersuchungsergebnisse werden mit der Unfähigkeit der Mukosa erklärt, aufgrund des Mangels an Lipoproteinen Chylomikronen zu bilden. Die Lipoproteinsynthese findet aber nicht nur im Darm, sondern auch in der Leber statt (81, 143, 146).

b) Stoffwechsel

Die durch die Chylomikronen verursachte lipämische Trübung des Serums wird durch die Lipoproteidlipase geklärt (65, 163). Der adäquate Reiz für die Freisetzung dieses Enzyms, das durch die Heparin-Versuche HAHN's entdeckt wurde, ist die Erhöhung der Triglyceridkonzentration im Serum (63, 65, 130, 163).

Die Lipase ist vor allem im Herzmuskel und im Fettgewebe nachgewiesen worden (65, 92, 93, 130). Dieses hochaktive lipolytische Ferment wirkt spezifisch auf die Triglyceride der Chylomikronen und der prae- β -Lipoproteide, indem es die Neutralfette zu Fettsäuren und Glycerol aufspaltet (1, 90, 91, 93). Mit zunehmendem Alter und besonders bei Patienten mit einer Arteriosklerose nimmt die Aktivität der Lipoproteidlipase ab, so daß man von einer Klärinsuffizienz bedingt durch den Mangel an Klärfaktor spricht (155, 156, 157, 158, 159).

Aufgrund verschiedener Untersuchungen ist man zur Überzeugung gekommen, daß die Chylomikronen von der Leber, die keine Lipoproteidlipase enthält, als Ganzes und von dem lipoproteinlipasehaltigen Gewebe durch Hydrolyse aus dem Blut eliminiert werden (16, 83, 114, 131, 166, 171). Aufgrund von Untersuchungsergebnissen nimmt man an, daß der zur Hydrolyse führende Vorgang sich an den Gewebszellwänden oder Kapillarendothelien vollzieht. Dabei sollen die Triglyceride der Chylomikronen zuerst von ihnen absorbiert und dann durch die Lipoproteidlipase aufgespalten werden (120).

Die so freigesetzten unveresterten Fettsäuren können sowohl mit dem Blut der Leber zugeführt als auch von den Gewebszellen aufgenommen werden. Die in die Fettgewebszellen gelangten Fettsäuren können wie in allen anderen Gewebszellen zu CO_2 verbrannt werden. Sie können aber auch, insbesondere bei einem Überangebot, zu Triglyceriden resynthetisiert werden (144, 164, 166).

Auf die anabole Phase bei Nahrungszufuhr folgt bei Energiebedarf die katabole Phase, indem die in Form von Triglyceriden im Fettgewebe vorliegenden Energiereserven mobilisiert werden. Die Aufspaltung dieser Triglyceride wird nicht durch

die Lipoproteidlipase, sondern durch eine spezifische Triglyceridlipase gefördert. Da dieses Ferment durch eine Reihe von Hormonen aktiviert werden kann, bezeichnet man es auch als hormonsensitive Lipase (12, 137, 138).

Bei der Lipolyse der Triglyceride des Fettgewebes entstehen Monoglyceride, die durch eine spezifische Monoglyceridlipase zu Glycerol und Fettsäuren aufgespalten werden (178). Die von der Leber direkt aufgenommenen unveresterten Fettsäuren, welche durch Aufspaltung der Triglyceride der Chylomikronen in lipoproteidlipasehaltigem Gewebe oder bei der Lipolyse entstanden sind, können entweder verbrannt oder zu Triglyceriden resynthetisiert werden (22, 163). Das gleiche gilt für die beim Abbau der von der Leber direkt aufgenommenen Chylomikronen (113, 118). Durch Einlagerung der neugebildeten Triglyceride in die von den Leberzellen gebildeten Lipoproteine entstehen prae- β -Lipoproteide, welche an das Blut abgegeben werden (62, 132, 133, 148).

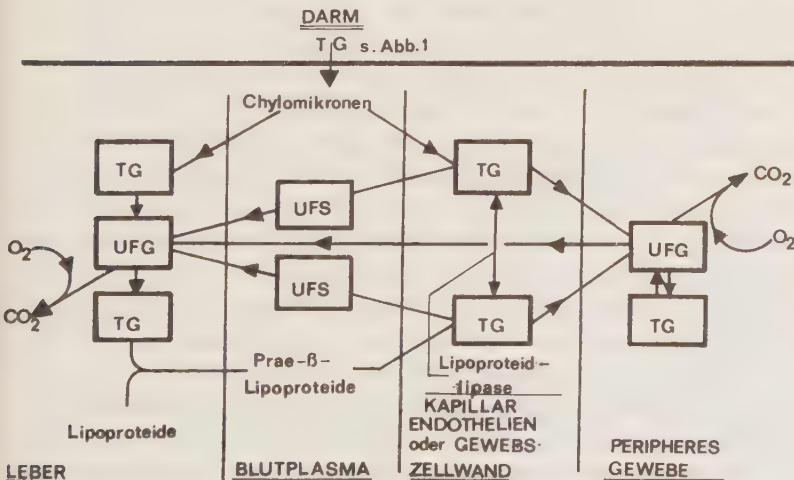


Abb. 2 Vereinfachte schematische Darstellung des TG - Stoffwechsels und -Transportes

TG : Triglyceride
USF : unveresterte Fettsäuren

6) Serumlipoproteide

a) Klassifizierung

Trennt man die Serumlipoproteide mit Hilfe der Papierelektrophorese und färbt sie mit Sudanschwarz spezifisch, so lassen sich drei Fraktionen erkennen:

- 1) eine schnellwandernde im Bereich der α_1 -Globuline, die α -Lipoproteide;
- 2) eine langsamwandernde im Bereich der α_2 - β -Globuline, die β -Lipoproteide und
- 3) eine nichtwandernde im Bereich der γ -Globuline, die im wesentlichen aus Chylomikronen und Neutralfetten besteht (172, 173).

Die dritte Fraktion ist aber nicht von der β -Lipoprotein-Fraktion abzutrennen, da eine Bindung an γ -Globuline nicht nachgewiesen worden ist. Nach ihrem Wanderungsverhalten bezeichnet man sie als Startpunktlipidfraktion (127). Die von LEES u. HATCH mit der Papierelektrophorese durchgeführte Aufteilung der Lipoproteide ergab noch eine weitere vor den β -Lipoproteiden wandernde Fraktion, die prae- β -Lipoproteide (100). Auch die Methode X der Äthanolfraktionierung nach COHN bestätigt die durch die Elektrophorese gezeigte Aufteilung der Lipoproteide in die Hauptgruppen (25). Die Flotationsgruppen der Ultrazentrifugenanalyse, die von GOFMAN und seinen Mitarbeitern beschrieben worden sind, beziehen sich auf ein spezifisches Gewicht von 1,063 g/ml des suspendierenden Mediums, bei dem alle Lipoproteide bis zu einer Dichte von 1,04 g/ml sich an der Oberfläche absetzen. Es sind dies die low density lipoproteins und die very low density lipoproteins. Während die low density lipoproteins die Flotationsklassen $S_{\beta}0-20$ umfassen und den β -Lipoproteiden entsprechen, werden die very low density lipoproteins in zwei weitere unterteilt. Die Flotationsklassen $S_{\beta}20-400$ stellen die Fraktion der prae- β -Lipoproteide, die Flotationsklassen $S_{\beta}400-40\ 000$ die der Chylomikronen dar (55, 57, 105, 127). Bei einem spezifischen Gewicht von 1,125 g/ml flotieren die Lipoproteide mit einer Dichte von 1,050 g/ml und 1,075 g/ml. Sie gehören zu den high

density lipoproteins und werden HDL₁ bzw. HDL₂ bezeichnet. Schließlich gibt es noch die HDL₃-Gruppe. Die α -Lipoproteide wurden der Gruppe der high density lipoproteins zugeordnet (55, 57, 105, 106, 124, 127). Die Flotationsklassen unterscheiden sich u.a. durch ihren Gehalt an Triglyceriden. Je höher die Flotationsklasse und je geringer das spezifische Gewicht der Lipoproteide ist, desto mehr Triglyceride enthalten sie. Demzufolge enthalten die α -Lipoproteide gemessen an den Lipoproteiden der Flotationsklasse S_fO-400 und den Chylomikronen nur einen geringeren Anteil an Triglyceriden (127). Ein weiterer Unterschied besteht in der Protein-zusammensetzung der verschiedenen Lipoproteide, bei denen sich die prae- β -Lipoproteide durch ihren Gehalt sowohl an - als auch an β -Lipoproteinen auszeichnen (48, 103).

Die Beobachtung von BARCLAY et al. über zwei neue Klassen von schweren Lipoproteiden konnte von LINDGREN nicht bestätigt werden (4, 104). Auf die Trennung der Lipoproteide durch Elektrophorese in Stärkemedium, in Agargel und durch immuno-chemische Untersuchung sei nur hingewiesen (127, 160, 180).

VLD - LP		Ldl		Hdl		SERUM PROTEINE
0,940	0,980	1,006	1,063	1,125	1,210	1,350
4,10 ⁴	400	20	12			
CHYLOMI- KRONEN				Hdl ₂	Hdl ₃	
I+II		I+III	III	IV+V+VI	V	
STARTPUNKT- LIPIDE	PRAE- β -LP	β -LP	α -LP			

g/ml

Sf (GOFMAN)

ÄTHANOL-
FRAKTION
NIERUNG
n. COHN

PAPIER-
ELEKTRO-
PHORESE

Abb. 3 Einteilung der Lipoproteide nach verschiedenen Trennmethode

VLD-LP = VERY LOW DENSITY LIPOPROTEINS, Ldl = LOW DENSITY LIPOPROTEINS,
Hdl = HIGH DENSITY LIPOPROTEINS, PRAE- β -LP = PRAE- β -LIPOPROTEIDE
 β -LP = β -LIPOPROTEIDE, α -LP = α -LIPOPROTEIDE

b) Antiserum

Die Entwicklung eines Antiserums gegen Human-Lipoproteide mit einem spezifischen Gewicht von weniger als 1,063 g/ml macht die Bestimmung der Fraktion S_{f0-400} möglich (61). Die mit diesem Antiserum auf einfache immunochemische Weise gewonnenen Ergebnisse zeigen gute Übereinstimmung mit den gleichzeitig durch die Papierelektrophorese bestimmten β -Lipoproteid-Konzentrationen (70). Durch Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß die Spezifität sich nur auf die β -Lipoproteide bezog, nicht aber auf die α -Lipoproteide (112). LEVI et al. konnten zeigen, daß die prae- β -Lipoproteide ($S_{f20-400}$) solange negativ mit Anti- α -lipoproteinserum und positiv mit Anti- β -lipoproteinserum reagieren, als sie nicht mit Äther oder einem Gemisch aus Äther und Äthanol vorbehandelt worden sind (103). Die Spezifität gegen β -Lipoproteide konnte durch die Immuno-Elektrophorese bestätigt werden, indem das β -Lipoproteid-Antiserum das ganze Spektrum der Lipoproteide geringer Dichte entfernte. Die Volumenbestimmung des Immunopräzipitates ergab Resultate, die gut mit den Ergebnissen einer Bestimmung der Lipoproteide in der Ultrazentrifuge (S_{f0-400}) übereinstimmen (161).

c) Abhängig von Alter und Geschlecht

Klinische Untersuchungen haben gezeigt, daß sowohl physiologische als auch pathologische Faktoren den Serum- β -Lipoproteid-Spiegel beeinflussen. An einer Gruppe klinisch gesunder Frauen im Alter zwischen 18 und 34 Jahren und an einer gleichaltrigen Gruppe von Männern konnte FISCHER nachweisen, daß der Mittelwert der weiblichen Gruppe deutlich niedriger ist als jener der männlichen (36, 38). Diese Beobachtung gilt aber nur für Frauen während des Menstruationsalters mit normalem Oestrogenspiegel. Bei der Bestimmung der β -Lipoproteidkonzentration im Serum von praeklimakterischen Frauen im Alter zwischen 30 und 45 Jahren und postklimakterischen Frauen über 55 Jahre zeigte sich ein deutlicher Anstieg der β -Lipoproteide bei den älteren Frauen. Der Vergleich entsprechender Männergruppen ließ keinen wesentlichen Anstieg der Konzentration er-

kennen. Die β -Lipoproteidmenge der älteren Männergruppe ist zwar höher als die der Frauen gleichen Alters, doch zeigt sie nicht mehr den hohen Differenzwert der jüngeren Männergruppe zu dem einer vergleichbaren Gruppe von Frauen (71). Diese Beobachtungen werden erklärt durch den Einfluß der Sexualhormone auf die β -Lipoproteide. Allgemein kann gesagt werden, daß die Oestrogene den β -Lipoproteidspiegel senken, während die Androgene wie Testosteron oder 17- ~~α~~ -Methyltestosteron eine leichte Zunahme der β -Lipoproteide bewirken (50, 51). Durch exogene Applikation von Oestrogen konnte die durch pathologische Faktoren erhöhte Konzentration an β -Lipoproteiden im Serum gesenkt werden (123, 139).

d) Beziehung zur Arteriosklerose

Es ist bekannt, daß bei Frauen mit normalem Oestrogenspiegel selten eine Coronarsklerose zu beobachten ist (122). Beidseitig ovariectomierte Frauen zeigen eine größere Bereitschaft zur Arteriosklerose als gesunde Frauen im entsprechenden Alter (183). Dabei steigt die β -Lipoproteidkonzentration im Serum an, genauso wie bei Frauen nach der Menopause, bei denen ebenfalls eine Zunahme des Arteriosklerosebefalles zu beobachten ist (86, 182).

Diese Beobachtungen scheinen die Annahme zu rechtfertigen, daß für die Entwicklung einer Arteriosklerose die Veränderung der β -Lipoproteidkonzentration von Bedeutung ist.

Über die Pathogenese der Arteriosklerose bestehen Meinungsverschiedenheiten. Es herrscht aber allgemein die Ansicht vor, daß Anomalien des Lipidstoffwechsels nicht als einzige und maßgebliche Ursachen der Arteriosklerose anzusehen sind. Sie treten jedoch als Begleiterscheinungen immer auf (5, 29, 66, 79, 149, 150). Da eine Anomalie des Fettstoffwechsels sich auch in einer Veränderung der Lipoproteide äußern kann, wird heute von der Mehrzahl der Forscher akzeptiert, daß ein erhöhter β -Lipoproteidgehalt im Serum als Hinweis auf eine Arteriosklerose gewertet werden kann. Von GOFMAN und seinen Mitarbeitern wurde auf die Konzentrationserhöhung der Serumlipoproteide in den Flotationsklassen $S_F 12-20$ und $S_F 35-100$ bei Arteriosklerose

aufmerksam gemacht (54, 55, 56, 57, 60). Bei allen Untersuchungen an Patienten, die eine durch klinische Befunde gesicherte Arteriosklerose aufwiesen, wurde gleichzeitig eine Erhöhung der Lipoproteide der Flotationsklassen $S_f 0-12$ und $S_f 100-400$ festgestellt (54, 107). Durch papierelektrophoretische Untersuchungen konnte ebenfalls gezeigt werden, daß bei einer klinisch manifesten Arteriosklerose im verstärkten Maße die Lipoproteide im Bereich der α_2 - β -Globuline wandern (36, 37, 38, 58, 59, 94, 95, 173, 174).

C) Spezieller Teil

1) Eigene Untersuchungen

a) Patientengut

Untersucht wurden:

- 1) 20 Normalpersonen, davon 9 Frauen und 11 Männer zwischen 16 und 26 Jahren, mittleres Lebensalter 22 Jahre, Gruppe I
- 2) 30 Patienten mit klinisch gesicherter Arteriosklerose, 15 Frauen und 15 Männer zwischen 50 und 94 Jahren, mittleres Lebensalter 78 Jahre, Gruppe II.

Die Arteriosklerose wird in diesem geriatrischen Krankengut als klinisch manifestiert angesehen, wenn z.B. folgende Diagnosen gesichert waren:

- a) encephalomalacischer Insult
 - b) Herzinfarkt
 - c) arterielles Extremitätengangrän
 - d) Sklerose der Äste der Arteria centralis retinae.
- 3) 30 marantische Patienten mit klinisch gesicherter Arteriosklerose,
31 Frauen und 19 Männer zwischen 59 und 93 Jahren, mittleres Lebensalter 78 Jahre, Gruppe III.

Als marantische Patienten galten Probanden, die ein Gewicht von mindestens 15 kg unter dem entsprechenden altersgemäßen und geschlechtsgebundenen Broca-Index aufwiesen. Der von D. BROCA angegebene Index ergibt sich aus Körpergewicht =

Körpergröße(cm)- 100(kg). Nach dieser Gleichung hätte dann jeder Mensch sein Normalgewicht, wenn der Index bei ± 0 liegt. Abweichungen nach oben oder unten können als positiver bzw. negativer Broca-Index bezeichnet werden. Selbstverständlich kann bei der Beurteilung des Körpergewichtes nach dem Broca-Index der Wert ± 0 nicht als normal bezeichnet werden. Vielmehr muß der individuelle Wert eines Patienten auf den von Geschlecht und Alter bestimmten Mittelwert bzw. Normwert bezogen werden. RIES et al. haben an 24 287 Patienten Körpergewicht und Körpergröße ermittelt und in einer Tabelle zusammengestellt (134). Die in der Tabelle enthaltenen Werte werden aufgrund der Vielzahl durchgeführter Messungen als Normwerte angesehen. Lag der Broca-Index mindestens -15 unter dem entsprechenden Normwert, bezeichneten wir den Patienten nach einer Empfehlung von RIES als marantisch (135). Wurde diese Bedingung erfüllt, so wurde dennoch von Fall zu Fall entschieden, ob der Patient als marantisch anzusehen sei oder nicht. Eine allgemein anerkannte Richtlinie, wann ein Patient als marantisch zu bezeichnen ist, besteht nicht.

Bei Patienten der Gruppe II bemühten wir uns, unsere Untersuchungen möglichst bei solchen Patienten durchzuführen, deren Broca-Index-Wert dem Normwert entsprach (s.Tab. 1). Alle marantischen Probanden wiesen die Kriterien auf, die bei den Untersuchungen zur klinischen Diagnose einer Arteriosklerose notwendig waren. Damit wird die Möglichkeit geschaffen, zwischen arteriosklerotischen Probanden mit und ohne Marasmus zu vergleichen. Alle Probanden wiesen aufgrund der Anamnese und des Resultates der klinischen Untersuchungen keine mit Störungen des Fettstoffwechsels einhergehenden Krankheiten - mit Ausnahme der Arteriosklerose - auf. Insbesondere wurde darauf geachtet, daß die Probanden klinisch keinen Anhalt für maligne Tumoren und akute oder chronische Leberkrankheiten boten.

b) Methodik

Die nüchternen Patienten, die während des Versuches größtmögliche Ruhe einhielten, bekamen eine Mahlzeit bestehend aus 40 g Markenbutter, 40 - 80 g Weißbrot und ungefähr 150 ccm

Malzkaffee zu essen. 15 Stunden vor der Untersuchung wurden die Probanden zum letzten Mal fettfrei ernährt. Es wurde außerdem besonders darauf geachtet, daß die Probanden nach der Einnahme der Testmahlzeit keinerlei Nahrung oder Flüssigkeit zu sich nahmen und auch nicht rauchten.

Nüchtern und in den Zeitabständen von 75, 150, 225 und 300 Minuten nach der Testmahlzeit wurde Kapillarblut aus dem Ohr-läppchen in nicht heparinisierte Kapillarröhrchen (Hersteller Fa. HAWKSLEY u. SONS Ltd., London) abgenommen. Die einseitig über dem Bunsenbrenner zugeschmolzenen Kapillarröhrchen wurden bei 5000 Umdrehungen/min fünf Minuten zentrifugiert und anschließend oberhalb der sedimentierten Blutbestandteile abgebrochen. In dem so gewonnenen Serum wurden

- 1) die Chylomikronen ausgezählt und
- 2) die Serumlipoproteide der Flotationsklassen S_{F0-400} , die den prae- β - und β -Lipoproteiden entsprechen, bestimmt.
- 3) Die in mm gemessenen Lipoproteidkonzentrationen wurden in mg% umgerechnet. Dabei wurden die von SEARCY et al. durchgeführten Untersuchungen zugrunde gelegt (170).

Zur Bestimmung der Anzahl der Chylomikronen in 1 cmm Serum wurde das von JOBST entwickelte Verfahren zugrunde gelegt, das in einer für die durchgeführten Untersuchungen ausreichend erscheinende Form abgeändert wurde (84). Die benutzten Objektträger und Deckgläschen wurden mit heißem Wasser abgespült, 24 Stunden in konzentrierter Chrom-Schwefelsäure gelagert und anschließend mit Aqua bidest abgespült. Sie wurden in 70%igem Spiritus aufbewahrt. Vor dem Gebrauch wurden die Gläser in Äther geschwenkt und anschließend luftgetrocknet. Mit den so gründlichst gereinigten, staub- und fettfreien Gläsern wurden aus dem Serum Deckglaspräparate mit so dünner Schicht hergestellt, daß Newton'sche Ringe auftreten; die in Brown'scher Molekularbewegung befindlichen Chylomikronen wurden bei Dunkelfeldbeleuchtung in einem Gesichtsfeld, das durch ein Okularmikrometer von 5 x 5 mm in 25 Quadrate eingeteilt war, ausgezählt. Die Objektfläche betrug $2500/\mu^2$. Die optische Apparatur (Fa. LEITZ, Wetzlar) bestand aus einem Biokular-

mikroskop, einem Dunkelfeldkondensor, einem Objektiv Oel 100/1,30 170/0,17 und einem Okular Periplan 8 x B. Durch eine Iris-Einhängeblende wurde die numerische Apertur um 0,10 auf 1,20 bei 1000facher Vergrößerung verringert. Als elektrische Lichtquelle benutzten wir eine Mikroskoplampe mit einer 15 Watt-Glühbirne. Die Lichtquelle wurde mit 6 Volt Spannung bei 2,5 Ampère gespeist. Die obere und untere Glas-Serum-Grenze der Deckglaspräparate wurde mit Hilfe der Mikrometerschraube bestimmt. Die sich daraus ergebende Differenz entsprach der Schichtdicke der Präparate. Alle Präparate, deren Schichtdicke größer als $1,5/\mu$ war, wurden verworfen. Der Variationskoeffizient lag bei der angewandten Methode zwischen 4,4 und 8,9 %. Die Angaben der Literatur zeigen Schwankungen von 4,9 bis 7,2 % (84), 4 bis 9 % (153) und 10 % (42, 44). Für eine Bestimmung der Chylomikronenanzahl wurden in einem Präparat die Chylomikronen viermal ausgezählt, und das arithmetische Mittel gebildet. Mit Hilfe des Mittelwertes der Chylomikronen in einem Präparat, der Schichtdicke, der bekannten Zählfläche und dem Kammerfaktor, der für unsere optische Ausrüstung etwa 455 000 betrug, waren wir in der Lage, die Chylomikronenanzahl in 1 ccm Serum zu berechnen. Die Bestimmung der Lipoproteide erfolgte auf immunochemischem Wege mit dem von den HYLAND Laboratories, Los Angeles, California, (Vertrieb für Deutschland: Travenol International GmbH., 8000 München 19), hergestellten Beta-L-Test. Bei der Ausführung wurden die im Prospekt angegebenen Richtlinien genau befolgt. Die Bestimmung der Lipoproteidkonzentration der Flotationsklassen S_f0-400 erfolgte durch Mischung von einem Tropfen Probandenserum mit zwei Tropfen des präzipitierenden β -Lipoproteidserums. Dieses Gemisch wurde anschließend in ein Immunokritröhrchen bis zu einer angegebenen Marke gefüllt. Das gefüllte Röhrchen wurde an einer Seite verschmolzen und fünf Minuten lang bei 1200 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Die Länge der sich ausbildenden Präzipitatsäule wurde unter einem Ablesegerät auf 0,1 mm Genauigkeit abgelesen. Es hat sich bei der Bestimmung der Präzipitatsäulenlänge bewährt, immer mit gleicher Blicklinie und gleichem Abstand vom Ablesegerät die Messung vorzunehmen. Dadurch wurde die durch eine fortwährende Veränderung der Blickebene entstehende Ablesungenauigkeit

verringert.

2) Statistik

Es wird angenommen, daß die Meßwerte normal verteilt sind. Dann folgt bei Richtigkeit der Hypothese, daß zwischen den Versuchsgruppen kein Unterschied besteht, die Prüfgröße

$$T = \left| \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{n_1 s_1^2 + n_2 s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}}} \right|$$

einer Studentverteilung (t-Verteilung) mit $n_1 + n_2 - 2$ Freiheitsgraden. $\bar{x}_1$ Mittelwert der 1. Gruppe, $\bar{x}_2$ Mittelwert der 2. Gruppe. n_1 Umfang der 1. Gruppe, n_2 Umfang der 2. Gruppe. s_1^2 Streuung der 1. Gruppe, s_2^2 Streuung der 2. Gruppe. Darin ist n_1 (n_2) die Anzahl der Meßwerte

$$\bar{x} = \frac{1}{n_j} \sum_{i=1}^{n_j} x_{ij} \quad s_j^2 = \frac{1}{n_j} \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x}_j)^2 \quad j = 1, 2$$

Der erste Index bei x_{ij} bezeichnet die Gruppe, während der zweite Index das Element der Gruppe angibt. Mit einer Wahrscheinlichkeit von $1 - \alpha = 0,95$ ist der Wert der Prüfgröße kleiner als der kritische Wert (39, 192).

3) Ergebnisse

Die Ergebnisse der Bestimmung des Broca-Index für die Probanden mit klinisch gesicherter Arteriosklerose, Durchschnittsalter 78 Jahre, Gruppe II, und marantische Probanden mit klinisch gesicherter Arteriosklerose, Durchschnittsalter 78 Jahre, Gruppe III, sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Die Probanden der zweiten Gruppe weisen einen altersentsprechenden und geschlechtsspezifischen Broca-Index von ± 0 bis $+ 4,5$ auf. Nur eine Probandin übersteigt diese obere Grenze durch ein Körpergewicht, das $+ 9,5$ über ihrem entsprechenden Broca-Index liegt. Die Probanden der Gruppe III wiesen einen Broca-Index von $- 18$ bis $- 26$ ihres Normwertes auf. In Tab. 2 sind die Meßergebnisse der Untersuchungen zusammengestellt. Die Zahlenreihen geben die gemessene Chylomikronenanzahl und die β -Lipoproteidkonzentration für jede nach Geschlecht getrennte Gruppe wieder. Der Mittelwert der drei Gruppen wurde im unteren Abschnitt der

Tabelle zusammengestellt. Die Ergebnisse der Chylomikronenzählung (Abb. 4) und der Bestimmung der Lipoproteide der Flotationsklassen S_fO-400 (Abb. 5) sind in Form von Mittelwertskurven graphisch veranschaulicht.

Chylomikronen in Mill./cm³

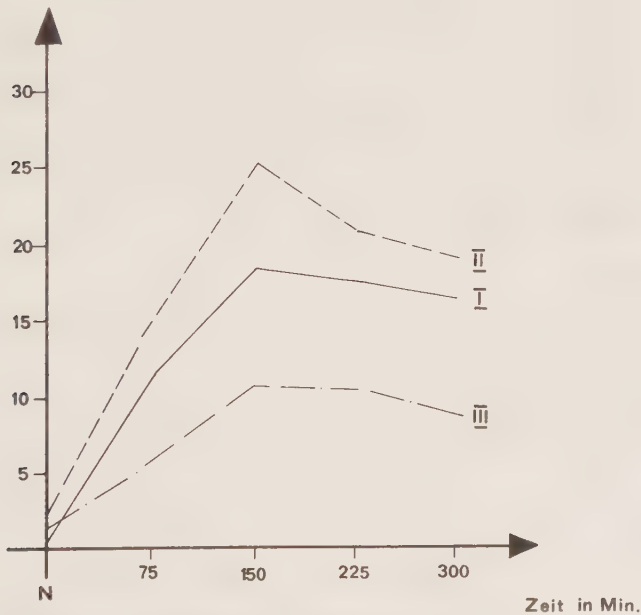


Abb.4 Anzahl der Chylomikronen im Verhältnis zur Zeit

I = Gruppe I = klinisch gesunde Probanden

II = Gruppe II = Probanden mit klinisch gesicherter Arteriosklerose

III = Gruppe III = marantische Probanden mit gesicherter Arteriosklerose

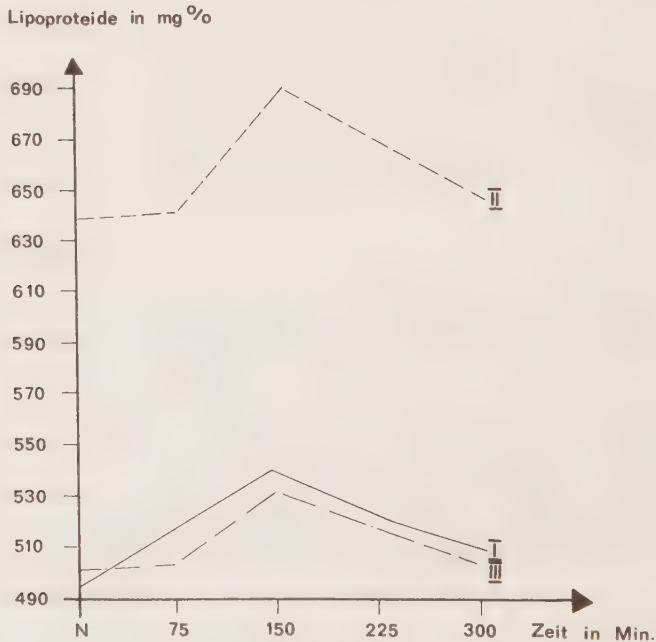
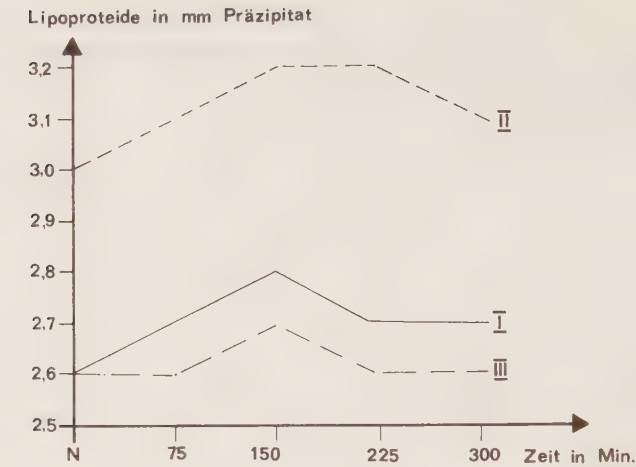


Abb. 5

Lipoproteidkonzentration im Verhältnis zur Zeit

I = Gruppe I = klinisch gesunde Probanden

II = Gruppe II = Probanden mit klinisch gesicherter Arteriosklerose

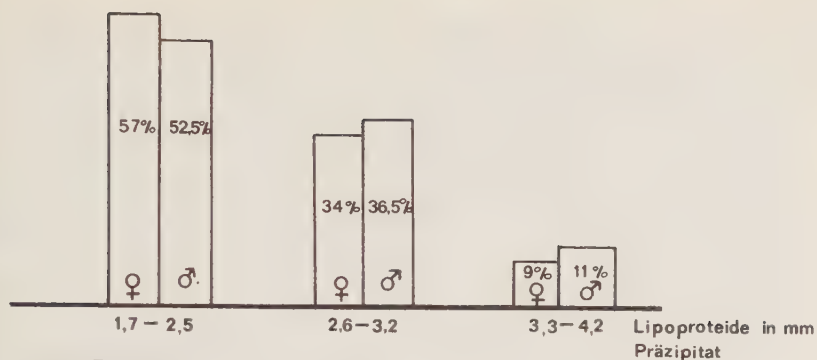
III = Gruppe III = marantische Probanden mit gesicherter Arteriosklerose

Die Chylomikronen werden in Mill./cmm, die Lipoproteide in mm Präzipitat und in mg% angegeben. Zu allen Zeitpunkten der durchgeführten Chylomikronenauszahlung verläuft die Kurve der Normalpersonen, Gruppe I, zwischen denen der Gruppen II und III. Während der Kurvenanstieg der Gruppe I und II zwischen 0 und 75 Minuten etwa gleich groß ist, verläuft die Kurve der Gruppe III in diesem Zeitraum flacher. Der $\tan \alpha$ des Steigungswinkels zwischen 0 und 75 Minuten beträgt für die Gruppe I $14,75^\circ$, für die Gruppe II $17,06^\circ$, für die Gruppe III dagegen nur $5,73^\circ$. Alle drei Kurven erreichen nach 150 Minuten ihr Punctum maximum. Während die Kurven der Gruppen II und III zwischen 75 und 150 Minuten ihren Steigungswinkel etwa beibehalten, verläuft die der Gruppe I geringfügig flacher. Der Kurvenabfall der Gruppen I und III nach 150 Minuten ist etwa gleich groß, während er für die Gruppe II etwas steiler verläuft. Die graphische Darstellung der Konzentrationsveränderungen der Lipoproteide der Flotationsklassen S_{f0-400} läßt deutlich den verzögerten Anstieg der Kurven der Gruppen II und III erkennen, die ebenso wie die der Gruppe I nach 150 Minuten ihr Punctum maximum erreichen. Nach 300 Minuten erreicht nur die Kurve der Gruppe III ihr Ausgangsniveau, während die Werte der Gruppen I und II etwas darüber liegen. Die Tabelle 3 gibt die statistische Sicherung der Ergebnisse wieder, indem zwischen den männlichen und weiblichen Personen jeder Versuchsgruppe verglichen wird. Wie aus Tabelle 3 ersichtlich ist, weisen die Geschlechter der einzelnen Gruppen keinen Unterschied mit Ausnahme der Chylomikronenauszahlung nach 75 Minuten bzw. 150 Minuten der Gruppe I bzw. Gruppe II auf. Auch bei Richtigkeit der aufgestellten Hypothese überschreitet das Prüfmaß den kritischen Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$. Die Anzahl der Prüfmaße, die bei Richtigkeit der aufgestellten Hypothese in den kritischen Bereich fallen, ist selbst wieder eine binomial verteilte Zufallsgröße mit einem Parameter von $p = 0,05$. Die Wahrscheinlichkeit in 5 Prüfmaßen 2 oder mehr im kritischen Bereich zu finden, beträgt demnach 0,0226. Diese Wahrscheinlichkeit ist so gering, daß man das Versuchsergebnis noch auf Zufallseinflüsse zurückführen kann, auch wenn 1 von 5 Prüfmaßen im Ablehnungsbereich liegt. Da demzufolge kein geschlechtsgebundener Unterschied innerhalb

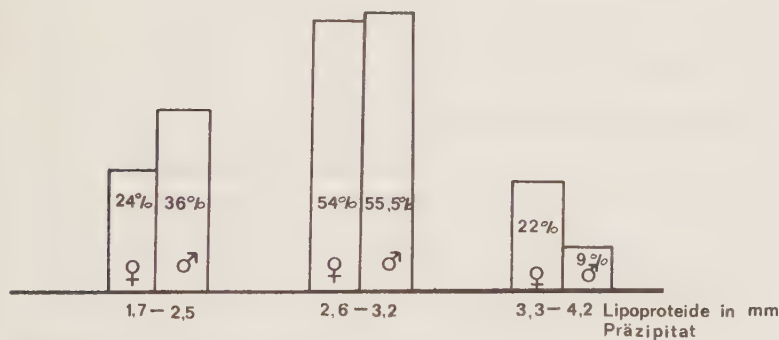
der einzelnen Gruppen vorliegt, wurden die Mittelwerte jeder Gruppe miteinander verglichen, deren statistische Sicherung in Tabelle 4 zusammengestellt ist. Der Vergleich der Gruppe I und II zeigt einen Unterschied, der sowohl für die Chylomikronenanzahl zu Beginn und alle nachfolgenden Auszählungen als auch für alle durchgeführten Bestimmungen der Lipoproteidkonzentration der Flotationsklassen S_f0-400 signifikant ist. Das gleiche gilt für die Auswertung der Gegenüberstellung der Chylomikronenanzahl der Gruppen I und III. Keinen Unterschied weisen die Konzentrationen der Lipoproteide auf. Es fällt aber ein erheblicher Unterschied der Prüfmaße der Lipoproteidkonzentration im mm Präzipitat und der in mg% angegebenen Konzentrationen auf. Die Fehlerquelle liegt in der Ablesungenauigkeit der in mm Präzipitat bestimmten Lipoproteidmengen. Es wird zwar ebenso wie bei der in mg% angegebenen Konzentration eine Ablesungenauigkeit auf eine Dezimalstelle ermöglicht, doch fällt bei der kleineren Zahl der in mm angegebenen Lipoproteidkonzentration eine Dezimalstelle sehr viel mehr ins Gewicht, als bei den in mg% angegebenen Mengen. Diese Fehlerquelle kommt auch darin zum Ausdruck, daß 0,1 mm Präzipitat durchschnittlich 32,4 mg% Lipoproteide der Flotationsklassen S_f0-400 ausmachen.

Der Vergleich zwischen der Gruppe II und III zeigt einen Unterschied, der signifikant ist für alle Chylomikronenauszählungen, mit Ausnahme des Nüchternwertes und aller Lipoproteidbestimmungen.

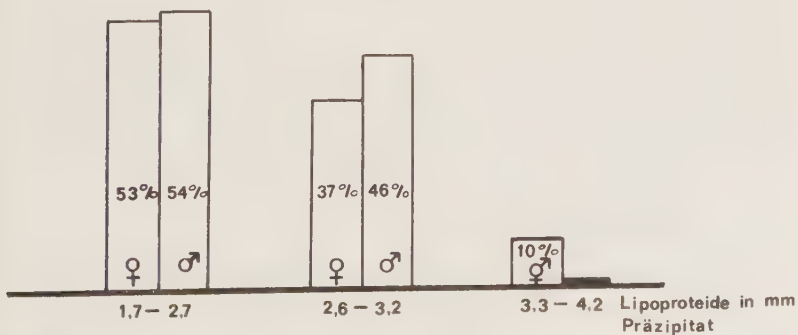
Die Tabelle 5 ist in Abbildung 6 veranschaulicht. Sie stellt die prozentuale Verteilung der Lipoproteidkonzentration der Flotationsklassen S_f0-400 in mm Präzipitat der nach Geschlechtern getrennten Probanden der Gruppe I, sowie die der über 71jährigen der Gruppe II und III dar. Vergleicht man die männlichen und weiblichen Probanden der Gruppe I miteinander, so fällt auf, daß 4,5 % mehr Frauen als Männer Lipoproteidkonzentrationen unter 2,5 mm Präzipitat aufzuweisen haben.



GRUPPE I = klinisch gesunde Probanden



GRUPPE II > 71 jährige Probanden mit klinisch gesicherter Arteriosklerose



GRUPPE III > 71 jährige marantische Probanden mit klinisch gesicherter Arteriosklerose

Abb. 6
Prozentuale Verteilung der Lipoproteidkonzentration der nach Geschlechtern getrennten und in Gruppen aufgeteilten Probanden

Bei 2,5 % bzw. 2 % der Männer - bezogen auf die Werte der Frauen - konnten höhere Konzentrationen nachgewiesen werden. Die geschlechtsgebundenen Konzentrationen wiesen bei der Gruppe II die umgekehrte Tendenz auf; während bei 12 % mehr Männern Lipoproteidkonzentrationen unter 2,5 mm Präzipitat gemessen werden konnten, waren die Lipoproteidkonzentrationen über 3,3 mm bei Frauen 13 % häufiger anzutreffen. Bei den Probanden der Gruppe III fällt besonders auf, daß keiner der männlichen Patienten eine Lipoproteidkonzentration über 3,3 mm aufzuweisen hatte. Vergleicht man die prozentuale Verteilung der Werte über und unter 2,55 mm Präzipitat miteinander, so läßt sich kein wesentlicher geschlechtsgebundener Unterschied feststellen.

D) Diskussion

1) Resorption und Assimilation

Der Kurvenverlauf, der die Zu- und Abnahme der Chylomikronen im Serum beschreibt, ist der Ausdruck zweier verschiedener Vorgänge, der Resorption der Nahrungsfette aus dem Darm und der Assimilation, die Beseitigung der im Blut in Form von Chylomikronen enthaltenen Fette. Am Anfang des Kurvenverlaufs überwiegt die Resorption. Damit ist ein Anstieg der Chylomikronenzahl im Blut verbunden. Bei allmählicher Abnahme der Resorption gewinnt die Assimilation das Übergewicht, so daß die Chylomikronenzahl sich verringert. Die Menge der Chylomikronen bleibt unverändert, wenn ein Gleichgewicht zwischen der Resorption und Assimilation herrscht. Der Kurvenverlauf der Gruppe I wird als normal angesehen. Die Abweichungen dürften bei dem vorliegenden Patientengut auf eine Störung der Resorption oder der Assimilation zurückzuführen sein.

2) Resorptionsanomalien bei:

a) Hydrolisierenden und emulgierenden Substanzen

Die Ähnlichkeit der Initialphase der Chylomikronen bei der ersten und zweiten Gruppe spricht gegen eine Anomalie der Resorption und damit gegen eine Anomalie für die zur Fettresorption notwendigen Faktoren der Probanden der Gruppe II. Das

entspricht den Untersuchungsergebnissen von DRUBE, der bei klinisch gesunden, arteriosklerotischen 70 bis 89jährigen Patienten keine Resorptionsstörungen feststellen konnte (30). Der etwas flachere Anstieg und das niedrigere Punctum maximum der Gruppe III läßt im Vergleich mit der ersten Gruppe auf eine Anomalie im Resorptionsvorgang oder im Assimilationsprozeß schließen. Zu den Faktoren, die die Fettaufnahme ermöglichen, gehören, wie eingangs dargelegt, die Galle und die Pankreaslipase. Bei älteren Menschen ist die Leistungsfähigkeit der Leber und des Pankreas ebenso wie die anderer Organe herabgesetzt, indem eine schnellere Erschöpfbarkeit der Leistungsreserve zu beobachten ist (136). Da in den Micellen, die eine wichtige Stufe der Resorption darstellen, die Spaltprodukte der von der Pankreaslipase hydrolysierten Triglyceride in gelöster Form vorliegen, würde ein Pankreasfermentmangel eine Reduzierung der Micellenbildung bedeuten. Bei einer möglichenfalls unzureichenden Neutralisation durch Pankreas-Bikarbonat des durch Hyperacidität des Magens oder durch Pankreassaftmangel sauren Chymus kommt es zwar zu einer normalen Bildung von Fettsäuren und Monoglyceriden, doch gehen diese Substanzen nicht in die Micellarphase über. Da die Gallensäuresalze neben den Fettsäuren und Monoglyceriden im wesentlichen den Hauptbestandteil der Micellen ausmachen, führen alle Störungen der Bildung, der Sekretion und der Resorption der Gallensäuresalze zu einer verminderten Micellenbildung. In allen diesen Fällen müßte im Stuhl Lipidglycerol nachzuweisen sein (31). Da aber keine anamnестischen und akuten Symptome, außer der Untergewichtigkeit, für eine Hypochyliapankreatis oder für eine Hyperacidität des Magensaftes oder eine Veränderung der Gallensäuresekretion und -bildung sprechen, kann angenommen werden, daß nur eine für die praktische Ernährung zu vernachlässigende Minderung dieser Faktoren vorliegt. Eine wesentliche Beeinflussung des Kurvenverlaufs durch Veränderungen in Menge und Qualität der emulgierenden und hydrolysierenden Substanzen kann deshalb nicht angenommen werden, obwohl sie als ein Faktor mit zu berücksichtigen sind.

b) Diffusion

Die Triglyceride und ihre Spaltprodukte können entweder passiv aus dem Darmlumen in die Zelle hineindiffundieren oder durch Pinocytose aufgenommen werden. Es muß erwogen werden, ob nicht beide Resorptionsarten unabhängig voneinander für die Fettaufnahme von Bedeutung sind. Diese Möglichkeiten der Resorption sind nicht angewiesen auf enzymatische Reaktionen, wie man sie bei dem Transportsystem der erleichterten Diffusion annehmen muß. Der entscheidendste Unterschied zum passiven Transport liegt darin, daß das aktive Transportsystem durch ein Überangebot der zu transportierenden Substanzen abgesättigt werden kann (184). Es ist nicht bekannt, ob die Hemmung der Pino-cytose ebenfalls durch ein Transportmaximum möglich ist.

Untersuchungen über die Permeationsgeschwindigkeit der Membran der Mikrovilli für fettlösliche Substanzen sind nicht bekannt. Die Diffusionsgeschwindigkeit der Fettsäuren und ihrer Glyceridester muß aber sehr groß sein, da während der Zeit der Passage durch das Duodenum und im oberen Abschnitt des Jejunum der größte Teil der Fettbestandteile resorbiert wird. Damit der schnelle Transfer durch die Membran durch Diffusion aufrechterhalten werden kann, muß einerseits eine hohe Ausgangskonzentration der Substanzen im Lumen vorhanden sein, andererseits eine Reaktion in der Zelle ablaufen, die eine fortwährende schnelle Konzentrationsverminderung der diffundierten Stoffe garantiert. Würde diese Bedingung nicht erfüllt werden, so würde schon die Aufnahme einer geringen Menge von Fettsäuren ausreichen, um die Resorptionszelle zu sättigen. Die enzymatisch katalysierten Reaktionen der Triglyceridsynthese und der Chylomikronenbildung erfüllen diese Forderung. Eine Verminderung der Leistungsfähigkeit dieser enzymatischen Systeme wäre eine Erklärungsmöglichkeit für die bestehende Resorptionsanomalie bei marantischen Patienten mit einer Arteriosklerose.

c) Enzymatische Systeme

Neben einer Verminderung der Fermente kann eine Störung der Enzymreaktionen durch kompetitive Hemmung eines am Reaktionsablauf beteiligten Ferments hervorgerufen werden. Beispiels-

weise wäre eine Hemmung der Synthese des für die Chylomikronenbildung wichtigen Eiweißes oder eines an den Reaktionen der Atmungskette oder des Zitronensäurezyklus beteiligten Enzyms denkbar. Es konnte gezeigt werden, daß eine Hemmung der in der Mukosa stattfindenden Proteinsynthese eine verminderte Aufnahme von langkettigen Fettsäuren zur Folge hat (81, 140, 172). Es ist auch möglich, daß bei einer konkurrierenden Hemmung eines Enzyms der energieliefernden Atmungskette oder des energieliefernden Zitronensäurezyklus die energieverbrauchende Reaktion der Fettsäurenveresterung verlangsamt abläuft bzw. eingestellt wird. Die gleichen Folgen für die Resorption bringt eine Schädigung der sauerstoffbeanspruchenden intrazellulären Reaktionen durch Hypoxie mit sich.

aa) Ursachen der Hypoxie

Als Ursache der Hypoxie sind drei Möglichkeiten in Betracht zu ziehen: ein arteriovenöser Shunt, eine Verminderung der arteriellen Blutmenge und eine venöse Stauung im großen Kreislauf.

Arteriovenöse Anastomosen im Darm können in intramesenterialer, submuköser oder intravillöser Form vorliegen. Intramesenteriale Anastomosen fehlen beim Menschen völlig oder sind funktionell unbedeutend. Die Folge der submukösen und intravillösen Anastomosen wäre, daß selbst bei einer verstärkten Durchströmung des Darmabschnittes die resorbierende Zelle hypoxisch bliebe (177).

Arteriosklerotische Veränderungen der Gefäße führen zu Verengungen des Gefäßlumens und damit zu einer Verminderung der arteriellen Durchflußmenge. Bedingt durch die Arteriosklerose bei marantischen Patienten besteht deshalb die Möglichkeit, die verminderte Resorption der Fette durch eine besonders starke Verkürzung des Gefäßdurchmessers der Arteria mesenterica superior und ihrer Äste zu erklären. Eine anhaltende Einengung dieser Gefäße verursacht gewöhnlich nach Nahrungsaufnahme krampfartige abdominelle Schmerzen, die als abdominelle Angina beschrieben werden (116). Der bei dieser Erkrankung beobachtete Gewichtsverlust wird neben Resorptionsstörungen

mit der Furcht der Patienten vor Schmerzen nach dem Essen erklärt. Ein derartiges Krankheitsbild lag bei den untersuchten Patienten nicht vor. Dennoch ist eine chronisch vaskuläre Veränderung im Bereich der großen Gefäße bei allen arteriosklerotischen Patienten mit und ohne Marasmus anzunehmen. Es mag mit den anatomischen Besonderheiten der Darmgefäße zusammenhängen, daß sie nicht als Ursache für Resorptionsstörungen aufzufassen ist. Da die arteriosklerotischen Wandveränderungen in den verschiedenen Gefäßen nicht gleich stark ausgeprägt sind, ist man der Ansicht, daß die ausreichende Blutversorgung eines Darmsegmentes, dessen zuführende Arterie wesentlich eingeengt ist, durch die Arkadenbildung garantiert wird. Bei den Patienten mit einer abdominellen Angina liegt offenbar eine hochgradige sklerotische Wandveränderung der Arteria mesenterica superior vor, so daß die Anastomosen nicht mehr zur Kompensation ausreichen.

Neben einer quantitativen Änderung der arteriellen Blutmenge kann eine venöse Stauung Ursache einer Hypoxie sein. Da die venöse Stauung außer durch eine Durchblutungsverminderung auch durch eine Erhöhung des intrakapillaren Druckes gekennzeichnet ist, gelang Plasma in den interstitiellen Raum. Es erhöht den Druck auf die Zelle und wirkt somit hinderlich für den Zellstoffwechsel. Der Abtransport der resorbierten Stoffe ist aber auch bei einer venösen Stauung durch die Lymphströmung vollkommen ausreichend (145, 177). Eine venöse Blutstauung bei rechtsventrikulärer Herzinsuffizienz mit pulmonalem Hochdruck etwa infolge eines obstruktiven oder restriktiven Lungenemphysems dürfte bei dem untersuchten Krankengut kaum ins Gewicht fallen, da keine dementsprechenden Symptome festgestellt werden konnten. Eine mangelhafte O_2 -Sättigung des Blutes mag Ausdruck des bestehenden Emphysems und weniger der Herzinsuffizienz sein. Da die Patienten während der Untersuchung Bettruhe hielten, dürften die genannten Faktoren kaum von Bedeutung sein.

bb) Autoregulation der kapillären Zirkulation

Durch Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß ein funktioneller Regulationsmechanismus die unterschiedliche Durchblutung der einzelnen Darmschichten regelt, indem während der Resorption von Glukose die Muskelschicht zugunsten der Schleimhaut, dem Ort der Resorption, vermindert durchblutet wird (27, 176). Dadurch wird die optimale Sauerstoffversorgung der Resorptionszelle garantiert. Somit können alle direkt oder indirekt sauerstoffabhängigen Reaktionen, soweit keine andere Störung vorliegt, mit größtmöglicher Reaktionsgeschwindigkeit ablaufen. Eine Störung der Autoregulation, bedingt durch eine Schwäche der Vasomotorik, vor allem der Zirkulation der Kapillaren, kann also auch Ursache für die Resorptionsanomalie der marantischen Patienten sein. Dies ist aber nur eine sehr hypothetische Annahme.

cc) Hormonelle Beeinflussung

Eine spezifische Beeinflussung der Fettresorption durch die Steroide der Nebennierenrinden muß auch erwogen werden. Es konnte bei Ratten nachgewiesen werden, daß sie zu einer Aktivitätssteigerung von Enzymen führen, die an der Veresterung der freien Fettsäuren zu Triglyceriden beteiligt sind, vorausgesetzt, daß vor ihrer Applikation ein Mangel an Corticosteroiden bestand (142). Hyperlipämien, die u.a. nach Verabreichung von Sexualhormonen und Nebennierenrindenwirkstoffen durch Fettmobilisation hervorgerufen werden, weisen keinen Unterschied gegenüber der alimentären Hyperlipämie auf (152). Es ist aber anzunehmen, daß die während einer alimentären Hyperlipämie nachweisbaren Chylomikronen sich durch die Zusammensetzung ihrer Lipidbestandteile von den bei andersartig ausgelösten Hyperlipämien nachweisbaren Chylomikronen durch ihren geringeren Gehalt an endogen synthetisiertem Fett unterscheiden.

3) Assimilation und Klärsystem

Der Kurvenverlauf der Chylomikronenanzahl bei Gruppe III läßt sich aber auch durch eine verstärkte Assimilation im

Vergleich zum Abbau der Chylomikronen bei Gruppe I erklären. Hierbei wäre eine frühzeitige Freisetzung und Aktivierung der Lipoproteidlipase schon durch eine geringe Erhöhung der Triglyceride als adäquater Reiz notwendig. Diese Möglichkeit der Interpretation der Kurven scheidet aus, da sie allen bisherigen Beobachtungen über die Lipoproteidlipase bei arteriosklerotischen Patienten widerspräche.

Der Vergleich der erhöhten Chylomikronenanzahl bei Gruppe II 150 Minuten nach der Aufnahme der Mahlzeit mit der Gruppe I läßt sich, da eine Ähnlichkeit im Anstieg der Kurven der ersten und zweiten Gruppe eine Resorptionsstörung ausschließt, nur durch eine verzögerte Assimilation erklären. Die Reizschwelle ist erhöht, so daß zur Freisetzung und Aktivierung der Lipoproteidlipase eine vermehrte Anzahl von Chylomikronen notwendig ist. Diese Veränderung im Klärsystem wird hervorgerufen durch einen Mangel an Klärfaktor. Aufgrund der Wirkungsweise der die Triglyceride hydrolisierenden Lipoproteidlipase ist es naheliegend, das verstärkte oder verzögerte Ansteigen der Neutralfette im Blut nach einer Fettmahlzeit, wie sie SCHETTLER u. JOBST nachgewiesen haben, mit einer Störung des Klärmechanismus in Verbindung zu bringen (153). Da der Reaktionsablauf der Hydrolyse nach dem Massenwirkungsgesetz verläuft, wäre durch eine beschleunigte Beseitigung der Endprodukte eine schnellere Klärung zu erzielen. Eine andere Möglichkeit, den Klärmechanismus durch Freisetzung und Aktivierung von Lipoproteidlipase anzuregen, bietet sich durch die Gabe von Heparin oder Heparinoiden an, für die sich jedoch im höheren Lebensalter erhebliche Kontraindikationen ergeben. Die herabgesetzte Fähigkeit des Gewebes, den Klärfaktor frühzeitig nach einer Mahlzeit freizusetzen und ihn zu aktivieren, sowie die verlangsamte Beseitigung der Endprodukte durch den Intermediärstoffwechsel, der eigentlichen Assimilation, sind als gestörte Faktoren des Triglyceridabbaues auch verantwortlich für die erhöhte Anzahl der Chylomikronen zu Beginn der fettreichen Mahlzeit, wie wir sie bei den Probanden der Gruppen II und III vorfinden. Die Ausgangswerte für die Kurven stellen das Gleichgewicht zwischen Resorption und Assimilation dar und unterstreichen somit die Insuffizienz des Klärsystems.

Diese Insuffizienz mag auch als Ursache für den verzögerten Anstieg der Konzentration der Lipoproteide der Flotationsklassen S_f0-400 angesehen werden.

4) Umwandlung der Lipoproteide

Wie gezeigt worden ist, gelangen die kurzkettigen Fettsäuren direkt über die Vena portae, die langkettigen in Form von Chylomikronen über den Ductus thoracicus und den Systemkreislauf in die Leber. Dies gilt auch für die in den Fettddepots mobilisierten Fettsäuren. Die lipoproteidlipasehaltigen Gewebe, wie zum Beispiel das Fettgewebe und der Herzmuskel, eliminieren wesentlich weniger Chylomikronen aus dem Blut als die Leber, die keine Lipoproteidlipase enthält. Die Chylomikronen werden von der Leber als Ganzes aufgenommen und anschließend hydrolysiert. Die dabei entstehenden Fettsäuren können ebenso wie die direkt aufgenommenen freien Fettsäuren verbrannt oder resynthetisiert werden. Die resynthetisierten Triglyceride werden in die von der Leber gebildeten Lipoproteine eingelagert und sind im Blut als prae- β -Lipoproteide nachweisbar.

Es ist bekannt, daß durch Hydrolyse die Lipoproteide der Flotationsklassen $S_f20-400$ in Lipoproteide niederer Flotationsklassen, etwa S_f3-9 umgewandelt werden (46, 53). Da man die Substratspezifität der Lipoproteidlipase kennt, ist anzunehmen, daß die Ursache für den Anstieg der Lipoproteidkonzentration der Flotationsklassen S_f0-400 im Serum eine Umwandlung von Chylomikronen in β -Lipoproteide höherer Dichte darstellt. Der Beweis für einen derartigen Vorgang wurde noch nicht erbracht. Vielmehr wird eine Beziehung zu den α -Lipoproteiden vermutet. Untersuchungen zeigten, daß eine Konzentrationsverminderung der Lipoproteide höherer Flotationsklassen zu einer Zunahme der α -Lipoproteide (high density lipoproteins) führt (47, 102, 103). Dabei wurde ein gleichzeitiger Anstieg der β -Lipoproteide niederer Flotationsklassen beobachtet (46, 47, 53, 102, 103). Die Veränderungen der α -Lipoproteide sind abhängig von der Triglyceridkonzentration des Plasmas. Sie werden aber nicht beeinflußt durch die Cholesterin-, Phospholipid- und β -Lipoproteidkonzentrationen (102).

5) Die Biosynthese der Triglyceride und das lipoproteinbildende System in der Leber

Nachdem Faktoren angenommen werden, die den Fettsäurean- und -abbau aus dem Fettgewebe, die Synthese der Fettsäuren aus Kohlehydraten oder die Beziehung der Plasmatriglyceride zum Chylomikronenabbau beeinflussen, wäre eine Abhängigkeit der Lipoproteinsynthese von Faktoren, die die Biosynthese der Triglyceride überwachen, denkbar (35, 40, 68, 117). Diese Beziehung erscheint wahrscheinlich, da einerseits freie Fettsäuren in der Leber zu Triglyceriden resynthetisiert werden und andererseits die endogenen Triglyceride wiederum von den in der Leber gebildeten Lipoproteinen im Blut transportiert werden. Aufgrund der beschriebenen Ergebnisse verschiedener Untersuchungen würde eine Beziehung zwischen der Lipoprotein- und Triglyceridsynthese u.a. nicht nur beeinflusst werden durch die Menge der in der Leber hydrolisierten Chylomikronen und der Aktivität der Lipoproteidlipase im Gewebe, sondern auch durch die Leistungsfähigkeit des lipoproteinbildenden Systems.

Die Veränderungen der Lipoproteidkonzentration der Flotationsklassen S_{f0-400} , die den prae- β - und β -Lipoproteiden entsprechen, werden bei Gruppe I als normal angesehen. Der vergleichsweise verzögerte Anstieg dieser Lipoproteide bei Gruppe III kann auf die verringerte Menge der Chylomikronen im Blut und damit zugleich in der Leber zurückgeführt werden. Die Konzentrationsänderung bei Gruppe II und III läßt sich auch durch eine verminderte Aktivität der Lipoproteidlipase sowie durch eine Insuffizienz des lipoproteinbildenden und des die Fettsäuren resynthetisierenden Systems in der Leber erklären. Die Beeinträchtigung der Wirksamkeit dieser Reaktionsabläufe hat zur Folge, daß die Lipoproteide in einer von der Norm abweichenden Menge an das Blut abgegeben werden. Die durch die Leistungsminderung der beiden anabolen Systeme hervorgerufene Störung der Beziehung zwischen Lipoprotein- und Triglyceridsynthese in der Leber ist als Ausdruck einer verminderten Leistungsfähigkeit des Intermediärstoffwechsels und damit der Assimilation zu werten.

6) Lipoproteide im Alter

FISCHER erwähnt, daß von arteriosklerotischen Frauen und Männern zwischen dem 41. und 70. Lebensjahr etwa nur 2 bis 6 % normale β -Lipoproteidwerte aufweisen. Zwischen dem 71. und 80. Lebensjahr steigt der Anteil der Normalwerte bei Männern auf fast ein Drittel, bei Frauen auf etwa ein Viertel aller untersuchten Kranken an (36). Wie die Tabelle 5 zeigt, wird dieses Ergebnis bestätigt. Es erhebt sich hierbei die Frage, ob es sich um ein echtes physiologisches Absinken des Lipoproteidwertes handelt, oder ob eine Erklärung für diese Beobachtung durch die Patientenauswahl zu geben wäre. Da bei den Probanden der Gruppe III ungefähr 50 % normale Lipoproteidkonzentrationen ohne geschlechtsspezifischen Unterschied aufzuweisen haben, erscheint die Möglichkeit eines Einflusses der Ernährung auf das Absinken des Lipoproteidwertes gegeben (23, 108, 119, 179). Deutet man die Lipoproteidkonzentration im Serum als das kalorische Gleichgewicht einer Person, d.h. daß eine parallele Beziehung zwischen den zugeführten und benötigten Kalorien besteht, so würde eine erhöhte Lipoproteidkonzentration bedeuten, daß diese Beziehung durch eine über den Bedarf hinausgehende, dem Körper zugeführte Kalorienmenge gestört ist. Es läge eine Luxuskonsumption vor. Da aber Frauen auch im Alter weniger Kalorien als Männer benötigen, sie aber bekanntlich die gleiche Nahrungsmenge bei gleicher Resorptionsrate zu sich nehmen, erscheint es möglich, daß dieser Umstand als additiver Effekt einen Einfluß auf die geschlechtsspezifischen Konzentrationsunterschiede hat. Für diese Annahme sprechen auch die Untersuchungsergebnisse. Bei den Patienten der Gruppe II läge demzufolge ein Überangebot vor, während bei den marantischen Probanden die Kalorienmenge vollständig verwertet wird bzw. bereits zu gering ist, um den Bedarf fortwährend zu decken. Damit zeigen sich zwei Wege für die Beurteilung der erhöhten Lipoproteidwerte der Flotationsklassen S_{F0-400} : einerseits vom Standpunkt der Ernährung aus und andererseits, wie eingangs dargelegt, als Begleitsymptom der Arteriosklerose. Die Untersuchungsergebnisse zeigen, daß trotz klinisch gesicherter Arteriosklerose nicht alle Probanden einen erhöhten

Lipoproteidwert aufzuweisen haben. Eine Erhöhung der prae- β - und β -Lipoproteide ist demnach kein Charakteristikum einer bestehenden Arteriosklerose. Für den Beginn der Gefäßveränderungen dürfte sie aber von Bedeutung sein. Es ist aber anzuzweifeln, ob nicht eine gewisse Veränderung dieser Lipoproteidkonzentration im Alter als normal abgesehen werden muß, besonders, wenn man davon ausgeht, daß das Normale in der Regel das Häufigere ist. Eine Gegenüberstellung von Gleichaltrigen mit und ohne Arteriosklerose würde erst dann zu verwertbaren Ergebnissen führen, wenn erwiesen wäre, daß eine klinisch diagnostizierte Arteriosklerosefreiheit auch pathologisch-anatomisch bestätigt werden kann. Eine normale Lipoproteidkonzentration der Flotationsklassen $S_{\beta}O-400$ bedeutet noch keine Arteriosklerosefreiheit. Eine Vermehrung muß nicht zur Arteriosklerose führen, wohl aber ist sie insbesondere im jungen und mittleren Lebensalter hinweisend auf das Vorhandensein eines die Arteriosklerose möglichenfalls mitverursachenden Faktors.

E) Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Resorption und dem Intermediärstoffwechsel der Triglyceride sowie den Serumlipoproteiden.

Im allgemeinen Teil wird dieses Stoffwechselgebiet beschrieben.

Der Hauptteil befaßt sich mit eigenen Untersuchungen über die Veränderungen von Serumlipoproteiden (Chylomikronen und Lipoproteiden der Flotationsklassen $S_{\beta}O-400$) nach alimentärer Fettbelastung. Die Untersuchungsergebnisse werden anschließend diskutiert.

Das Patientengut besteht aus:

20 klinisch gesunden Probanden (Durchschnittsalter 20 Jahre, Gruppe I)

30 Probanden mit klinisch gesicherter Arteriosklerose, (Durchschnittsalter 78 Jahre, Gruppe II)

50 marantischen Probanden mit klinisch gesicherter Arteriosklerose (Broca -15, Durchschnittsalter 78 Jahre, Gruppe III)

Die Chylomikronen werden nüchtern und im Anschluß an eine Testmahlzeit im Abstand von 75 Minuten viermal ausgezählt. Gleichzeitig wird die Konzentration der Lipoproteide der genannten Flotationsklassen bestimmt.

Die in den angegebenen zeitlichen Abständen ausgezählte Menge an Chylomikronen wird bei Gruppe I als normal angesehen. Vergleichsweise dazu ist die Anzahl der Chylomikronen der Gruppe III stets niedriger, die der Gruppe II stets höher. Die geringeren Chylomikronenmengen der Gruppe III gelten als Ausdruck einer verminderten Resorption. Diese wird nach Diskussion verschiedener zur Resorption notwendiger Faktoren auf eine herabgesetzte Leistungsfähigkeit der zur Resorption notwendigen enzymatischen Systeme zurückgeführt. Ursachen, die diesen Wirkungsverlust erklären könnten, werden besprochen. Der Resorptionsunterschied zwischen den Probanden der Gruppe I und II und den marantischen Probanden mit klinisch gesicherter Arteriosklerose (Gruppe III) könnte als Grund zur Erklärung des Marasmus mit in Erwägung gezogen werden. Der Unterschied zwischen der Gruppe I und II wird auf eine Insuffizienz des Klärsystems zurückgeführt.

Der Anstieg der Lipoproteidkonzentration wird bei Gruppe I ebenfalls als normal betrachtet. Dagegen zeigen Gruppe II und III einen verzögerten Anstieg. Dieser Unterschied wird auf eine Störung in der angenommenen Beziehung zwischen der Triglycerid- und Lipoproteinsynthese in der Leber zurückgeführt. Als mögliche Störungsursachen werden eine verminderte Aktivität der Lipoproteidlipase sowie eine herabgesetzte Leistungsfähigkeit des Lipoproteinbildenden und des die Fettsäure resynthetisierenden Systems angeführt.

Etwa ein Drittel aller Probanden im Alter von mehr als 70 Jahren mit klinisch gesicherter Arteriosklerose wies normale Lipoproteidkonzentrationen auf. Auf eine Erhöhung der Lipoproteide der Flotationsklassen $S_{\text{f}}0-400$ im Serum lediglich als Folge vermehrter Kalorienzufuhr wird in diesem Zusammenhang hingewiesen. Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse ist eine Bestimmung der Konzentration der genannten Lipoproteide zur Diagnostizierung der Arteriosklerose im Alter ungeeignet.

F r a u e n										M ä n n e r				
An- zahl	Grö- ße (cm)	Ge- wicht (kg)	Broca		Diffe		Al- ters- klass-		Diffe Broca Norm	Broca Norm	Ge- wicht (kg)	Grö- ße (cm)	An- zahl	
			Norm	Broca	renz	Broca	sen	Broca						
Art. 1	59	70,5	+11,5	+ 9	+ 9,5)	50-64	(+ 0,5		3	+ 3,5	60,5	57,0	2	
Mar. 2	60	43,5	-16,5	+ 9	-25,5)		(-18,9		3	- 1,6	53	69	1	
Art. 1	52	63,5	+11,5	+11	+ 0,5)	(+ 1	+ 4	+ 5	69	64	64	64	3	
Mar. 1	56	43	-13	+11	-24	) 65-69	(-22	+ 4	-18	51	69	69	5	
Art. 2	52	63	+11	+11	± 0	) (+12	+ 4	+14	81	67	67	67	2	
Mar. 5	56	41	-15	+11	-26	) 70-74	(-18	+ 4	-14	52	66	66	3	
Art. 4	52	62	+ 9	+ 9	± 0	) (+ 4,5	+ 4	+ 8,5	72,5	64	64	64	5	
Mar. 8	57	45	-12	+9	-21	) 75-79	(-19	+ 4	-15	54	69	69	3	
Art. 2	52	60	+ 8	+ 8	± 0	) (± 0	+ 3	+ 3	60	57	57	57	1	
Mar. 6	56	43	-13	+ 8	-21	) 80-84	(-19	+ 3	-16	52	68	68	1	
Art. 5	50	55,5	+ 5,5	+ 5	+ 0,5)	(+ 1,5	+ 3	+ 4,5	66	61,5	61,5	61,5	2	
Mar. 9	54	39	-15	+ 5	-20	) 85-95	(-21	+ 3	-18	47	65	65	6	

Tab. 1 Der Broca-Index des nach Geschlecht und Altersklassen aufgeteilten Patientengutes

Art. = Probanden mit klinisch gesicherter Arteriosklerose

Mar. = Marantische Probanden mit klinisch gesicherter Arteriosklerose

		Chylomikronen				Lipoproteide S _f O-400				Lipoproteide S _f O-400							
		mill pro cm ³				mm				mg%							
		Anzahl nüch tern		n a c h		nüch tern		n a c h		nüch tern		n a c h					
		75	150	225	300	75	150	225	300	75	150	225	300				
		Minuten				Minuten				Minuten							
Gruppe I	♀	9	0,7	10,6	18,7	17,0	17,1	2,5	2,6	2,7	2,6	2,6	477,4	506,8	533,9	502,6	459,4
	o	11	0,9	13,6	17,9	17,2	16,5	2,6	2,7	2,8	2,7	2,7	507,8	527,9	546,1	540,2	522,5
Gruppe II	♀	15	1,9	14,7	25,7	21,7	19,4	3,1	3,1	3,3	3,2	3,1	658,8	667,4	712,8	695,5	667,4
	o	15	2,3	15,1	24,2	21,2	19,7	2,9	3,0	3,1	3,1	3,0	613,5	619,9	667,5	645,8	630,7
Gruppe III	♀	31	1,8	5,9	11,0	10,1	9,1	2,6	2,6	2,7	2,6	2,6	489,5	494,8	520,9	511,5	497,2
	o	19	1,8	6,4	10,4	9,9	8,2	2,7	2,7	3,8	2,7	2,7	519,4	521,1	551,8	833,1	519,4
Mittelwerte																	
Gruppe I		20	0,8	11,8	18,3	17,4	16,8	2,6	2,7	2,8	2,7	2,7	494,1	518,2	540,6	523,3	510,3
Gruppe II		30	2,1	14,9	25,1	21,5	19,6	3,0	3,1	3,2	3,2	3,1	638,2	643,7	690,1	670,6	649,1
Gruppe III		50	1,8	6,1	10,8	10,1	8,8	2,6	2,6	2,7	2,6	2,6	500,1	504,8	532,7	519,7	505,5

Tab. 2 Meßergebnisse der Chylomikronenanzahl und der Lipoproteidkonzentration jeder Gruppe.

I Klinisch gesunde Probanden
 Gruppe II Probanden mit klinisch gesicherter Arteriosklerose
 Gruppe III Marantische Probanden mit klinisch gesicherter Arteriosklerose

	Kritischer Wert	Chylomikronen			Lipoproteide S _F O-400			Lipoproteide S _F O-400								
		Nüchtern	n a c h 75 Minuten	150 225 300 Minuten	Nüchtern	n a c h 75 Minuten	150 225 300 Minuten	Nüchtern	n a c h 75 Minuten	150 225 300 Minuten						
Gruppe I	2,101	0,85	3,6	1,3	0,29	0,91	0,41	0,35	0,40	0,39	0,40	0,38	0,26	0,25	0,47	0,33
Gruppe II	2,048	0,8	0,93	2,5	1,09	0,63	0,95	0,47	0,92	0,48	0,48	0,65	0,72	0,82	0,75	0,54
Gruppe III	2,012	0,8	0,71	1,8	1,4	1,2	0,60	0,59	0,59	0,59	0,19	0,54	0,42	0,57	0,64	0,41

Tab. 2

Statistische Sicherung des Vergleichs der Mittelwerte zwischen den männlichen und weiblichen Probanden jeder Gruppe

Gruppe I Klinisch gesunde Probanden
Gruppe II Probanden mit klinisch gesicherter Arteriosklerose
Gruppe III Marantische Probanden mit klinisch gesicherter Arteriosklerose

Kritischer Wert	Chylomikronen			Lipoproteide S _f O-400			Lipoproteide S _f O-400									
	Nüchtern	n a c h 150 225 Minuten	75	Nüchtern	n a c h 150 225 Minuten	75	Nüchtern	n a c h 150 225 Minuten	75							
Gruppe I + II	2,012	4,6	6,7	16,5	7,4	6,6	2,6	2,5	3,3	2,6	2,8	2,9	2,8			
Gruppe I + III	1,995	3,3	10,5	14,1	13,3	12,9	Ø	0,72	0,72	0,72	0,125	0,28	0,13	0,10		
Gruppe II + III	1,991	1,3	16,7	33,6	21,9	19,5	3,2	3,2	3,6	3,8	3,6	3,25	3,3	3,7	3,6	3,5

Tab. 4 Statistische Sicherung des Vergleichs des Mittelwertes zwischen den einzelnen Gruppen untereinander

Gruppe I Klinisch gesunde Probanden
 Gruppe II Probanden mit klinisch gesicherter Arteriosklerose
 Gruppe III Marantische Probanden mit klinisch gesicherter Arteriosklerose

Lipoproteide S _f O - 400 (mm)					
	1,7 - 2,5 mm		2,6 - 3,2 mm		3,3 - 4,2 mm
Gruppe I	9 ♀	57 %	34	%	9 %
	110	52,5 %	36,5	%	11 %
Gruppe II Probanden 71 Jahre	13 ♀	24 %	54	%	22 %
	110	36 %	55,5	%	9 %
Gruppe III Probanden 71 Jahre	28 ♀	53 %	37	%	10 %
	130	54 %	46	%	-

Tab. 5 Prozentuale Verteilung der Lipoproteide S_fO - 400
der nach Geschlechtern getrennten Probanden

Gruppe I Klinisch gesunde Probanden

Gruppe II Probanden mit klinisch gesicherter Arteriosklerose

Gruppe III Marantische Probanden mit klinisch gesicherter Arteriosklerose

Literaturverzeichnis

- 1) ANFINSON, C.B. and : Purification of clearing factor
QUIGLEY jr., T.W. : by substrate-complex formation
Circulation 8:435 (1953)
- 2) ASHWORTH, C.T. and : Electron microscopic study of
LAWRENCE, J.F. : the role of lipid micelles in
intestinal fat absorption
J.Lipid Res. 7:465 (1966)
- 3) AUSTAD, W.I., and : Importance of bile acids and of
LACK, L. : an intakt distal small intestine
TYOR, M.P. : for fat absorption.
Gastroenterology 52:638 (1967)
- 4) BARCLAY, M., : Disclosure and characterisation
BARCLAY, R.K., : of new high-density lipoproteins
TEREBUS-KEKISH, O., : in human-serum
SHALZ, E.B. and : Clin.Chim.Acta 8:721 (1963)
SKIPSKI, V.P. :
- 5) BARR, D.P. : Some chemical factors in the
pathogenesis of atherosclerosis.
Circulation 8:641 (1953)
- 6) BECKER, G.H., and : Fat absorption in young and old
MEYER, J. : age Gastroenterology 14:80 (1950)
NECHELES, H. :
- 7) BLOMSTRAND, R. : The intestinal absorption of
linoleic-I-¹⁴C acid
Acta physiol. Scand 32:99 (1954)
- 8) BLOMSTRAND, R. : Transport from of decanoic
acid-I-¹⁴C in the lymph during
intestinal absorption in the rat
Acta physiol. Scand 34:67 (1955)
- 9) BLOOM, B., and : Intestinal lymph as pathway for
CHAIKOFF, I.L. : transport of absorbed fatty
REINHARDT, W.O. : acids of different chain lengths
Amer.J.Physiol.166:451 (1951)
- 10) BLUMENTAL, H.T.(Editor): Cowdry's Arteriosclerosis
(2nd edition)
Charles C. Thomas Publisher
Springfield - Illinois (1967)

- 11) BÖHLE, E.,
BAUKE, J.,
HARTMUTH, E. und
BREDDIN, K. : Untersuchungen über die Agglutination der Blutplättchen nach Zufuhr verschiedener Nahrungsfette
Klin.Wschr. 43:555 (1965)
- 12) BÖHLE, E.,
DITSCHUNEIT, H.,
MELANI, F.,
BEYER, J.,
SCHÖFFLING, K. und
PFEIFFER, E.F. : Über die Regulation der unveresterten Fettsäuren unter besonderer Berücksichtigung der Prostaglandine
Dtsch.med.Welt 91:1083 (1966)
- 13) BOOTH, C.C. : Therapie des Malabsorptions-syndrom nach Dünndarmresektion
Gastroenterology (Basel) 104:49 (1965)
- 14) BOOTH, C.C. : Pathophysiologie der Dünndarm-resorption
Internist 7:197 (1966)
- 15) BORGSTRÖM, B.,
TRYDING, N. and
WESTÖO, G. : On the extent of hydrolysis of triglycerid ester in the lumen of the small intestine during digestion
Acta physiol. Scand. 40:241 (1957)
- 16) BREITFELLNER, G. und
STOLPMANN, H.J. : Elektronenoptische Untersuchungen über die Fettresorption in der Rattenleber
Frankf.Zschr.Path. 75:760 (1965)
- 17) BROWN, R.K.,
BOYLE, E. and
ANFINSON, C.B. : The enzymatic transformation of lipoproteins.
J.biol.Chem. 204:423 (1953)
- 18) BSCHORR, F. und
FORSTER, E. : Zur Chylimicronendarstellung bei hyperlipämischen Zuständen
Münch.med.Wschr. 104:35 (1962)
- 19) BURR, W.,
DUNKELBERG, C.,
McPHERSON, J. and
TIDWELL, H. : Blood levels of absorbed labeled fat and chylomicronemia
J.biol.Chem. 210:531 (1954)
- 20) CANTIN, M. : Kidney, parathyroid, and lipemia
Lab.Invest. 14:1691 (1965)
- 21) CARDELL, R.R.jr.,
BARDENHAUSEN, S. and
PORTER, K.R. : Intestinal triglyceride absorption in the rat.
An electron microscopical study.
J.Cell.Biol.34:123 (1967)

- 22)CARLSON, L.A. and
EKLUND, L.G. : Splanchnic production and uptake
of endogenous triglycerides in
the fasting state of man
J.clin.Invest. 42:714 (1963)
- 23)CARLSON, L.A. and
FRÖBERG, S.O. : Blood lipid and glucose levels
during a ten-day period of low-
calorie intake and exercise in
man
Metabolism 16:624 (1967)
- 24)CLEMENT, G. : La digestion et l'absorption
des graisses
Presse méd. 73:713 (1965)
- 25)COHN, E.J.
GURD, F.R.N.
SURGENOR, D.M.
BARNES, B.A.
BROWN, R.K.
BEROUAUX, G.
GILLESPIE, J.M.
KAHNT, F.W.
LEVER, W.F.
LIU, C.H.
MITTLEMAN, J.
MOUTON, R.F.
SCHMID, K. and
UROMA, E. : A system for separation of the
components of human blood:
Quantitative procedures for the
separation of the protein
components of human plasma
J.Amer.chem.Soc. 72:465 (1950)
- 26)COUREL, E. et
CLEMENT, J. : Influence de l'ingestion de
crème sur le nombre et la taille
des chylomierons
Compt.rend.Soc.biol.158:715 (1964)
- 27)CSERNAY, L.
WOLF, F. und
VARRO, V. : Der Kreislaufgradient im Dünn-
darm
Zschr.Gastroenterologia 3:261
(1965)
- 28)Di COSTANZO, G. et
CLEMENT, J. : Composition en acides gras des
divers phospholipides de la
muqueuse intestinal de rat à
jeun et en période d'absorption
Bull.Soc.Chim.Biol. (Paris)
45:137 (1963)
- 29)DOCK, W. : Research in arteriosclerosis
the first fifty years (Editorial)
Ann.intern.Med. 49:699 (1959)

- 30) DRUBE, H.Chr. : Untersuchungen über die Nahrungs-
ausnutzung im Alter
Dtsch.Arch.klin.Med. 208:371
(1962)
- 31) DRUBE, H.Chr. : Zur klinischen Pathophysiologie
von Resorptionsstörungen
Med.Klin. 59:41 (1964)
- 32) EGGSTEIN, M. and : Essential fatty acids.
SCHETTLER, G. : (Proceedings of the Fourth
Internat.Conf. held at the Uni-
versity of Oxford in July 1957,
on the biochemical problems of
lipids). p.III London:
Butterworth Scientific Publ. 1958
- 33) EGGSTEIN, M. und : Experimentelle Untersuchungen
SCHETTLER, G. : über die Wirkungen verschiedener
Fette auf den Serumfettspiegel
des Menschen
Klin.Wschr. 37:485 (1959)
- 34) ELKES, J., and : The composition of particles
FRAZER, A.C. and : seen in normal human blood under
STEWART, H.C. : darkground illumination
J.Physiol. (London) 95:18 (1939)
- 35) FARQUHAR, J.W., and : Rate of plasma triglyceride
REAVENS, G.M., and : synthesis in carbohydrate in
GROSS, R. and : lipemia.
WAGNER, R. : J.clin.Invest. 42:930 (1963)
- 36) FISCHER, F.W. : Die Lipoproteine des Serums bei
Gesunden und Arteriosklerose-
kranken
Klin.Wschr.: 1957, 373
- 37) FISCHER, F.W. : Serum-Lipoproteine
Z.Kreisl.-Forsch. 48:517 (1959)
- 38) FISCHER, F.W. und : Die Beta Lipoproteine, ihre Be-
KROETZ, Ch. : ziehung zu den Lebensaltern, zu
den Schüben fortschreitender
Arteriosklerose und zu einigen
Augenkrankheiten
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss.
13:268 (1957)
- 39) FISHER, R.A. : Statistical Methods for research
workers
13th ed Oliver and Boyd
London (1963)

- 40)FORSYTH, J.H.
KARMARKAR, J.
HEGSTED, D.M. and : Deposition and mobilisation of fatty acids in adipose tissue
Metabolism 17:502 (1968)
- 41)FRAZER, A.C.
SCHULMAN, J.H.
STEWART, H.C. and : Emulsification of fat in the intestine of the rat and its relationship to absorption
J.Physiol.(London) 103:306 (1944)
- 42)FRAZER, A.C.
STEWART, H.C. and : Ultramicroscopic particles in normal serum
J.Physiol.(London) 87:53P (1936)
- 43)FRAZER, A.C.
STEWART, H.C. and : Relation of intestinal absorption to serum particle counts
J.Physiol.(London) 87:72P (1936)
- 44)FRAZER, A.C.
STEWART, H.C. and : Ultramicroscopic particles in normal human blood
J.Physiol.(London) 90:18 (1937)
- 45)FRAZER, A.C.
STEWART, H.C. and : Chylomicrograph technique
J.Physiol.(London) 95:21P (1939)
- 46)FREDERICKSON, D.S. and
GORDON jr. R.S. : Transport of fatty acids.
Physiol.Rev. 38:585 (1958)
- 47)FREDERICKSON, D.S.
McCOLLESTER, D.L. and
ONO, K. : The role of unesterified fatty acid in chylomicron metabolism
J.clin.Invest. 37:1333 (1958)
- 48)FREDERICKSON, D.S. and
LEVY, R.I. : A functional view of the plasma lipoproteins in Lipoide (16.Colloquium der Gesellschaft für physiologische Chemie 28.-30.Mai 1965 in Mosbach/Baden) bearbeitet von E.Schütte Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1966
- 49)FRIEDBERG, S.J.
KLEIN, R.F.
TROUT, D.L.
BOGDONOFF, M.D. and
ESTES jr., E.A. : The incorporation of plasma free fatty acids into plasma tri-glycerides in man
J.clin.Invest. 40:1846 (1961)
- 50)FURMAN R.H. and
HOWARD, R.P. : The influence of gonadal hormones on serum lipids and lipoproteins: Studies in normal and hypogonadal subjects.
Ann.intern Med. 47:969 (1957)

- 51) FURMAN, R.H. and : Androsterone influence on serum
HOWARD, R.P. : lipids and lipoproteins:
Androgenic or "thyromimetic"?
Circulation 22:659 (1960)
- 52) GAGE, S.H. and : Fat digestion, absorption and
FISH, P.A. : assimilation in man and animals
as determined by the dark field
microscope and a fat soluble dye
Amer.J.Anat. 34:I (1924)
- 53) GITLIN, D. : Studies on the metabolism of
NECKASARO, D. : plasma protein in nephrotic
ONCLEY, J.L. : syndrome II. The lipoproteins
HUGHES, W.L. and : J.clin.Invest. 37:172 (1958)
JANEWAY, Ch.A. :
- 54) GOFMAN, J.W. : Evaluation of serum lipoprotein
HANIG, M. : and cholesterol measurements as
JONES, H.B. : predictors of clinical compli-
LAUFFER, M.A. : cation of atherosclerosis.
LAWRY, E.Y. : Report of a cooperative study
LEWIS, L.A. : of lipoproteins and atheroscle-
MANN, G.V. : rosis
MOORE, F.E. : Circulation 14:691 (1956)
OLMSTEDT, F. and :
FRANKLIN, F. :
- 55) GOFMAN, J.W. : Blood lipids and human athero-
JONES, H.B. : sclerosis
LINDGREN, E.T. : Circulation 2:161 (1950)
LYON, T.P. :
ELLIOT, H.A. and :
STRISOWER, B. :
- 56) GOFMAN, J.W. : Blood lipids and human atheroscle-
JONES, H.B. : rosis.
LYON, T.P. : Circulation 5:119 (1952)
LINDGREN, F.T. :
STRISOWER, B. :
GOLMAN, D. and :
HERRING, V. :
- 57) GOFMAN, J.W. : The role of lipids and lipopro-
LINDGREN, F.T. : teins in atherosclerosis
ELLIOT, H. : Science III:166 (1950)
MANTZ, W. :
HEWITT, J. :
STRISOWER, B. :
HERRING, V. and :
LYON, T.P. :
- 58) GOTTFRIED, S.P. : Lipoprotein studies in athero-
POPE, R.H. : sclerotic and lipemic individuals
FRIEDMANN, N.H. : by means of paper electropho-
ACKERSON, J.B. and : resis.
DI MAURO, S. : Amer.J.med.Sci. 229:34 (1955)

- 59) GOTTFRIED, S.P.
POPE, R.H.
FRIEDMANN, N.H.
ACKERSON, J.B.
DI MAURO, S.
and : Serum-beta-lipoproteins of normal atherosclerotic and lipemic individuals. Changes in concentration stability and mobility upon incubation at 6,5 and 37,5 as determined by paper electrophoresis.
Clin.Chem.I:253 (1955)
- 60) GRAHAM, D.M.
LYON, T.P.
GOFMANN, J.W.
JONES, H.B.
JANKLEY, A.
SIMONTON, J.
WHITE, S.
and : Blood lipids and human arteriosclerosis.
II.The influence of heparin upon lipoprotein metabolism.
Circulation 4:666 (1951)
- 61) GRANT, W.C.
BERGER, H.
and : Production of antisera against plasma lipoprotein fraction.
Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 86:779 (1954)
- 62) HAFT, D.E.
ROHEIM, P.S.
WHITE, A.
EDER, H.A.
and : Plasma lipoprotein metabolism in perfused rat liver. I.Protein syntheses and entry into the plasma
J.clin.Invest. 41:842 (1962)
- 63) HAHN, P.E.
: Abolishment of alimentary lipaemia following injection of heparin
Science 98:19 (1943)
- 64) HAMILTON, R.L.
REGEN, D.M.
GRAY, M.E.
Le QUIRE, V.S.
and : Lipid transport in the liver. I Electron microscopic identification of very low density lipoproteins in perfused rat liver
Lab.Invest. 16:305 (1967)
- 65) HARLAN, W.R.
WINESETT, P.S.
WASSERMANN, A.J
and : Tissue lipoprotein lipase in normal individuals and in individuals with exogenous hypertriglyceridemia and the relationship pf this enzym to assimilation of fat
J.clin.Invest. 46:239 (1967)
- 66) HARTROFT, W.S.
THOMAS, W.A.
and : Pathological lesions related to disturbances of fat and cholestrol metabolism in man
J.Amer.Med.Ass. 164:1899 (1957)

- 67) HAVEL, R.J. : Early effects of fat ingestion on lipids and lipoproteins of serum in man
J.clin.Invest. 36:848 (1957)
- 68) HAVEL, R.J. : Conversion of plasma free fatty acids into triglycerides of plasma lipoprotein fractions in man
Metabolism 10:1031 (1961)
- 69) HAVEL, R.J. and FREDERICKSON, D.S. : The metabolism of chylomicra. I. The removal of palmitic acid-¹⁴C labeled chylomicra from dog plasma.
J.clin.Invest. 35:1025 (1956)
- 70) HEISKELL, C.L. A simple method for quantitation of serum beta-lipoproteins by means of the immunocrit
FISK, R.T.
FLORSHEIM, W.H.
YACHI, A.
GOODMAN, J.R. and
CARPENTER, C.M. : Amer.J.Clin.Path. 35:222 (1961)
- 71) HEISKELL, C.L. Serum beta-lipoprotein in the pre- and postmenopausal female
YACHI, A.
ALDRICH, H.J. and
CARPENTER, C.M. : J.A.M.A. 176:585 (1961)
- 72) HIGGINS, J.A. and The uptake of lipids by rat liver cells
GREEN, C. : Biochem.J. 99:631 (1966)
- 73) HIGGINS, J.A. and Uptake of chylomicron lipid by rat liver parenchymal cells in vivo
GREEN, C. : Nature 215:83 (1967)
- 74) HOFMAN, A.F. : Clinical implications of physicochemical studies on bile salts
Gastroenterology 48:484 (1965)
- 75) HOFMAN, A.F. : A physicochemical approach to the intraluminal phase of fat absorption
Gastroenterology 50:56 (1966)
- 76) HOFMAN, A.F. and The intraluminal phase of fat digestion in man: The lipid content of the micellar and oil phases of intestinal content obtained during fat digestion and absorption
BORGSTRÖM, B. : J.clin.Invest. 43:247 (1964)

- 77) HOGBEN, C.A. : The alimentary tract
Ann.Rev.Physiol. 22:381 (1960)
- 78) HOGBEN, C.A. : The first common pathway
Fed.Proc. 19:864 (1960)
- 79) HOLMAN, R.L. Filtration versus local formation
McGILL, H.C. jr. of lipids in pathogenesis of
STRONG, J.P. and artherosclerosis
GEER, J.C. : J.Amer.Med.Ass. 170:416 (1959)
- 80) ISSELBACHER, K.J. : Biochemical aspects of fat
absorption
Gastroenterology 50:78 (1966)
- 81) ISSELBACHER, K.J. and Synthesis of lipoproteins by
BUDZ, D.M. : rat intestinal mucosa
Nature 200:364 (1963)
- 82) ISSELBACHER, K.J. Congenital beta-lipoprotein
SHEIG, R. deficiency: an hereditary dis-
PLOTKIN, G.R. and order involving a defect in
CAULFIELD, J.R. : the absorption and transport
of lipids
Medicine (Balt.) 43:347 (1964)
- 83) JEFFRIES, G.H. : Sites at which plasma clearing
factor is produced and
destroyed in the rat
Quart.J.exp.Physiol. 39:26 (1954)
- 84) JOBST, H. : Die Chylomicronen des Blutes
(mit einem Beitrag zur Methode
der Chylomikronenzählung im
Serum)
Klin.Wschr. 33:746 (1955 II)
- 85) JOHNSTON, J.M. : in Advances in lipidresearch
R.Paoletti and D.Kritchevsky
Academic Press New York 105 (1963)
- 86) JONES, H.B. Lipoproteins in artherosclerosis
GOFMAN, J.W. Amer.J.Med. 358 (1951)
LINDGREN, F.T.
Lyon, T.P.
GRAHAM, D.M.
STRISOWER, B. and
NICHOLS, A.K. :
- 87) KAHLKE, W. : A-B-lipoproteinemia in Lipids
and Lipidoses G.SCHETTLER (Ed.)
Springer-Verlag Berlin-Heidel-
berg-New York (1967)

- 88) KARMEN, A. and : Fatty acid esterification and
WHYTE, M. : chylomicron formation during fat
GOODMAN, D.S. : absorption I. Triglycerides and
cholesterol esters
J. Lipid Res. 4:312 (1963)
- 89) KINSELL, L.W, and : Essential Hyperlipemia in Lipid
SCHLIERF, G. : and Lipidoses G. SCHETTTLER (ed)
KAHLKE, W. : Springer-Verlag Berlin-Heidel-
SCHETTTLER, G. : berg-New York (1967)
- 90) KORN, E.D. : Studies on clearing factor,
a lipoprotein lipase.
Circulation 10:591 (1954)
- 91) KORN, E.D. : Properties of clearing factor
obtained from rat heart act
etone powder.
Science 120:399 (1954)
- 92) KORN, E.D. : Clearing factor, a heparin-
activated lipoprotein lipase.
I. Isolation and characterization
of the enzyme from normal rat
heart.
J. biol. Chem. 215:I (1955)
II. Substrate specificity and
activation of coconut oil
J. biol. Chem. 215:15 (1955)
- 93) KORN, E.D. and : Lipoprotein lipase of chicken
QUIGLEY, T.W. : adipose tissue.
J. biol. Chem. 226:833 (1957)
- 94) KROETZ, Ch. und : Zur Blutchemie der akuten fort-
FISCHER, F.W. : schreitenden Arteriosklerose.
Elektrophoretische Lipoprotein-
bestimmungen bei Atheromatose
und Atherosklerose.
Dtsch. med. Wschr. 1954, 653.
- 95) KROETZ, Ch. und : Über die Lipoproteine des Se-
FISCHER, F.W. : rums bei einigen Augenkrankhei-
ten.
Ärzt. Wschr. 1956, 102
- 96) KUO, P.T. Study of mechanism of hyper-
WHEREAT, A.F. lipemia - Serum chylomicron fatty
BASSETT, D.R. and acid patterns of hyperlipemic
STAPLE, E. : patients before and after the
ingestion of different food fats
Circulation 24:213 (1961)

- 97) LADMAN, A.J.
PADYKULA, H.A. and
STRAUSS, E.W. :
A morphological study of fat
transport in the normal human
jejunum
Amer.J.Anat. 112:389 (1963)
- 98) LAURELL, C.B. :
Premilary data on the composition
and certain properties of human
chylomicrons
Scand.J.clin.Lab.Invest. 6:22
(1954)
- 99) LAWRENCE, A.S.C.
HUME, K.
CARPER, C.B. and
BINGHAM, A. :
The penetration of water and
aquos shoap solution into fatty
substances containing one or
two polar groups.
J.Phys.Chem. 68:3470 (1964)
- 100) LEES, R.S. and
HATCH, F.T. :
Sharper separation of lipo-
protein species by paper
electrophoresis in albumin-
containing puffer
J.Lab.clin.Med. 61:518 (1963)
- 101) LEVY, R.I.
FREDERICKSON, D.S. and
LASTER, L. :
The lipoproteins and lipid
transport in a betalipoprotein-
amia
J.clin.Invest. 45:531 (1966)
- 102) LEVY, R.I.
LEES, R.S. and
FREDERICKSON, D.S. :
A functional role for plasma
 α_1 -lipoprotein
J.clin.Invest. 44:1068 (1965)
- 103) LEVY, R.I.
LEES, R.S. and
FREDERICKSON, D.S. :
The nature of pre-beta (very
low density) lipoproteins
J.clin.Invest. 45:63 (1966)
- 104) LINDGREN, F.T. :
New high-density lipoproteins
in human serum?
Clin.Chim, Acta 9:402 (1964)
- 105) LINDGREN, F.T.
ELLIOT, H.A. and
GOFMAN, J.W. :
The ultracentrifugal character-
ization and isolation of human
blood lipids and lipoproteins
with applications to the study
of artherosclerosis
J.Phys.Colloid.Chem.55:80 (1951)
- 106) LINDGREN, F.T.
NICHOLAS, A.V. and
FREEMAN, N.K. :
Physical and chemical composition
studies on the lipoproteins of
fasting and heparinized human
sera
J.Phys.Chem. 59:930 (1955)

- 118)NESTEL, P.J. and SCOW, R.O. : Metabolism chylomicrons of differing triglyceride composition
J.Lipid.Res. 55:46 (1964)
- 119)NICHOLS, A.V. and DOBBLIN, V. and GOFMAN, J.W. : Influence of dietary factor upon human serum lipoprotein concentration
Geriatrics 12:7 (1957)
- 120)OLIVECRONA, T. and BELFRAGE, P. : Chylomicron metabolism:in Pathophysiologie des Fett-Transportes und Fettstoffwechsels.
Pallas-Verlag Dr.E.Gans
Lochham bei München (1963)
- 121)OLIVECRONA, T. and BELFRAGE, P. : Mechanism for the removal of chyle triglyceride from the circulation blood as studies with (14 C) glycerol and (3 H) palmitic acidlabeled chyle
Biochim.Biophys.Acta 98:81 (1965)
- 122)OLIVER, B.B. and BOYD, G.S. : The plasma lipids in coronary artery disease
Brit.Heart.J. 15:387 (1953)
- 123)OLIVER, B.B. and BOYD, G.S. : Endocrine aspects of coronary sclerosis
Lancet 1956 II:1273
- 124)ONCLEY, J.L. and WALTON, K.W. and CORNWELL, D.G. : A rapid method for the bulk isolation of beta-lipoproteins from human plasma
J.Amer.chem.Soc. 79:4666 (1957)
- 125)PALAY S.L. and KARLIN, L.J. : An electron microscopic study of the intestinal villers.
II. The pathway of fat absorption.
J.Biophys.Cytol. 3:373 (1959)
- 126)PARMENTIER, Ch.A. : Histologic demonstration of intestinal fat absorption in man with an improved carbowax technique.
Gastroenterology 43:I (1962)
- 127)PEZOLD, F.A. : Die hauptsächlichen Lipoprotein-
klassen in Lipide und Lipo-
proteide im Blutplasma
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-
Heidelberg (1961)

- 128) PEZOLD, F.A. : Dynamik der Serumlipide und
-lipoproteide
C) Pathophysiologie und Klinik in
Lipide und Lipoproteide im
Blutplasma
F.A. PEZOLD
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1961)
- 129) PHELPS, F.C. and RUBIN, C.E. : Electronmicroscope techniques
LUFT, J.H. : for studying absorption of fat
in man with some observations
of pinocytosis.
Gastroenterology 46:134 (1964)
- 130) POKRAJAC, N. and LOSSOW, W.J. : The effect of nutritional state
CHAIKOFF, I.L. : on lipoprotein lipase activity
in isolated rat adipose tissue
cells.
Biochim.Biophys.Acta 139:123 (1967)
- 131) QUARFORDT, S.H. and GOODMAN, D.S. : Incorporation of labeled
cholesterol esters into chylomicrons in vitro
J.Lipid.Res. 7:708 (1966)
- 132) RADDING, C.M. and STEINBERG, D. : Studies on the synthesis and
secretion of serum lipoproteins
by rat liver slices
J.clin.Invest. 39:1560 (1960)
- 133) RADELING, C. and STEINBERG, D. : Synthesis of low and high density
lipoproteins by rat liver slices
Circulation 18:484 (1958)
- 134) RIES, W. : Das Körpergewicht unter Berücksichtigung
von Alter und Geschlecht
Z. für Altersforschung 17:27 (1963)
- 135) RIES, W. : Persönliche Mitteilung
- 136) RITTER, U. : Die altersbedingte Funktionseinbuße
der Bauchspeicheldrüse
Wien.med.Wschr. 114:97 (1964)
- 137) RIZACK, M.K. : An epinephrinesensitive lipolytic
activity in adipose tissue
J.biol.Chem. 236:657 (1961)
- 138) RIZACK, M.K. : Hormone-sensitive lipolytic
activity of adipose tissue
Handbook of Physiology,
5.Adipose tissue,
Amer.Physiol.Soc., Washington 1965

- 139)ROBINSON, R.W. Effects of estrogen therapy in
HIGANO, N. hormonal functions and serum
COHEN, W.D. lipids in men with coronary
SNIFFEN, R.C. and atherosclerosis
SHERER, I.W. :
Circulation 14:365 (1956)
- 140)RODBELL, M. Metabolism of chylomicron
FREDERICKSON, D.S. and protein in the dog
ONO, K. :
J.biol.Chem. 234:567 (1959)
- 141)RODBELL, M. and Metabolism of chylomicrons and
SCOW, R.O. : triglyceride emulsions by
perfused rat adipose tissue
Amer.J.Physiol. 208:106 (1965)
- 142)RODGES, J. Lipid absorption in adrenalecto-
RILEY, E.M. mized rats: The role of altered
DRUMMEY, G.D. and enzyme activity in the intestinal
ISSELBACHER, K.J. : mucosa
Gastroenterology 53:547 (1967)
- 143)ROHEIM, P.S. Extrahepatic synthesis of lipo-
GIDEZ, L.I. and proteins of plasma and chyle:
EDER, H.A. : role of the intestine
J.clin.Invest. 45:297 (1966)
- 144)ROSE, G. and Enzyme systems in adipose tissue
SHAPIRO, B. : participating in fatty acid
esterification
Bull.Res.Coun.Israel E9A:15 (1961)
- 145)RUSZNYAK, I. Lymphatics and Lymph
FOLBI, M. and Circulation Physiology and
SZABO, G. : Pathology 2nd ed
Pergamon Press
Oxford,London,Edinburgh,New York,
Toronto,Sydney,Paris,Braunschweig
(1967)
- 146)SABESIN, S.M. and Protein synthesis inhibition:
ISSELBACHER, K.J. : mechanism for the reproduction
of impaired fat absorption
Science 147:1149 (1965)
- 147)SALT, H.B. On having no beta-lipoprotein.
WOLFF, O.H. A syndrome comprising a-beta-
LLOYD, J.K. lipoproteinemia, acanthocytosis
FOSBROKE, A.S. and and steatorrhoea
CAMERON, H.H. : Lancet 2:325 (1960)
HUBBLE, D.V.
- 148)SAVARY, P. et Sur la solubilisation micellaire
CONSTANTIN, M.J. : de l'Hexadecane et son passage
dans la lymphe thoracique du rat
Biochim.Biophys.Acta 137:264(1967)

- 149)SCHETTLER, G. : Lipidosen in
Handbuch der inneren Medizin
4.Aufl. Bd.VII/2
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-
Heidelberg (1955)
- 150)SCHETTLER, G. : Arteriosklerose
Thieme-Verlag Stuttgart (1961)
- 151)SCHETTLER, G. und EGGSTEIN, M. : Fette, Ernährung und
Arteriosklerose
Dtsch.med.Wschr. 83:702 (1958 I)
- 152)SCHETTLER, G. und EGGSTEIN, M. : Die essentielle Hyperlipämie
Dtsch.med.Wschr. 83:I (1958 I)
- 153)SCHETTLER, G. und JOBST, H. : Die Bedeutung alimentärer Fett-
belastung für die Diagnose der
Arteriosklerose
Dtsch.med.Wschr. 80:1077 (1955 II)
- 154)SCHETTLER, G. und PIPER, W. : Die Bedeutung der Makromoleküle
für die Atherogenese in
Pathophysiologie des Fett-Transpor-
tes und Fettstoffwechsels
Pallas-Verlag Dr.E.Gans
Lochham bei München (1963)
- 155)SCHÖN, H. : Zur Frage der Verwendung von
Ölen in der diätetischen Therapie
degenerativer Gefäßerkrankungen
Med.Klin. 1959 11:1394
- 156)SCHÖN, H. : Zur Frage der Verwendung von Ölen
in der diätetischen Therapie
degenerativer Gefäßerkrankungen
II.Mitteilung: Untersuchungen
über den Wirkungsmechanismus
Med.Klin. 1960 I:260
- 157)SCHÖN, H. : Die Klärinsuffizienz als patho-
genetisches Prinzip der Athero-
sklerose
Med.Klin. 1960 II:2195
- 158)SCHÖN, H. : Die Bedeutung der Klärinsuffizienz
für die Atherogenese
Münch.med.Wschr. 105:2479 (1963 II)
- 159)SCHÖN, H. und LOCHNER, L. : Über die Häufigkeit der Klär-
insuffizienz bei verschiedenen
Erkrankungen
Dtsch.med.J. 15:50 (1964)

- 160)SCHULTZE, H.E. und
SCHWICK, G. : Quantitative immunologische
Bestimmung der Plasmaproteine
Behringwerk-Mitteilungen 35:57
(1958)
- 161)SEARCY, R.L.
ASHER, T.M. und
BERGQUIST, L.M. : Die Bestimmung der Lipoproteine
geringer Dichte mit Hilfe der
Immunopräzipitation
Ärztl.Lab. 10:33 (1964)
übersetzt
Estimation of low-density
lipoprotein immunoprecipitates
in uniform drops of serum.
Clinical chemistry 8:616 (1962)
- 162)SENIOR, J.R. and
ISSELBACHER, K.J. : Formation of higher glycerides
from monopalmitin and palmityl-CoA
by microsomes of rat intestinal
mucosa.
Biochem.Biophys.Res.Comm. 6:274
(1961)
- 163)SHAPIRO, B. : Biochemistry of triglycerides
in lipids and lipidoses
G.SCHETTTLER (Ed)
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-
New York (1967)
- 164)SHAPIRO, B.
CHOWERS, I. and
ROSE, G. : Fatty acid uptake and
esterification in adipose tissue
Biochim Biophys.Acta 23:115 (1957)
- 165)SHORLAND, F.B. : The fatty acids of depot and milk
fats of ruminants
Fette, Seifen, Abstrichmittel
65:302 (1963)
- 166)STEIN, O. and
STEIN, Y. : Lipid synthesis, intracellular
transport, storage and secretion:
I. Electron microscopic radio-
autographic study of liver after
injection of tritiated palmityl
or glycerol in fasted and ethanol
treated rats
J.Cell.Biol. 33:319 (1967)
- 167)STEINBERG, D.
VAUGHAN, M. and
MARGOLIS, S. : Studies ob triglyceride bio-
synthesis in homogenates of
adipose tissue
J.biol.Chem. 263:1931 (1961)
- 168)STRAUSS, E.W. : The absorption of fat by
intestine of golden hamster in
vitro
J.Cell.Biol. 17:597 (1963)

- 169)STRAUSS, E.W. : Fat absorption from oil-in-water emulsion by sacs of everted intestine from golden hamster in vitro
J.Cell.Biol. 23:124 A (1964)
- 170)STRAUSS, E.W. : Electron microkopic study of intestinal fat absorption in vitro from mixed micelles containing linolenic acid, monoolein and bile salt
J.Lipid Res. 7:307 (1966)
- 171)SUTER, E.R. and MAJNO, G. : Passage of lipid across vascular endothelium in newborn rats
(An electron microscopic study)
- 172)SWAHN, B. : A method for localisation and termination of serumlipids after electrophoretical separation on filter paper
Scand.J.clin.Lab.Invest 4:98 (1952)
- 173)SWAHN, B. : Studies on blood lipids
Scand.J.clin.Lab.Invest.5 Suppl.9 (1953)
- 174)THURNHERR, A. and NIEDERBERGER, W. : Lipoproteidstudien zur Ätiologie und Therapie der Arteriosklerose
Bull.Schweiz.Akad.med.Wiss. 12:1 (1956)
- 175)TURNER, D.A. COX, E.V. BALINT, J.A. PIRRIE, R. FLETCHER, R.F. HUANG, E. and CAVALLER, W.H. : Digestion and absorption of fat after a normal meal
Fed.Proc. 19:876 (1960)
- 176)VARRÓ, V. BLAKÓ, G. CSERNAY, L. JUNG, I. and SZARVAS, F. : Effect of decreased local-circulation of absorptive capacity of a small-intestine loop in the dog
Amer.J.Dig.Dis. 10:170 (1965)
- 177)VARRÓ, V. : Die Beziehungen zwischen Resorption und Blutzirkulation im Dünndarm
Internist 7:250 (1966)
- 178)VAUGHAN, M. ELGER, J.E. and STEINBERG, D. : Hormone sensitive lipase and monoglyceride lipase activities in adipose tissue
J.biol.Chem. 238:401 (1964)

- 179)WALKER, W.J. Effect of weight reduction and
LAWRY, E.Y. caloric balance on serum
LOVE, D.E. lipoprotein and cholestrol
MANN, G.V. levels
LEVINE, S.A. and
STARE, F.J. : Amer.J.Med. 14:654 (1953)
- 180)WALTON, K.W. and
DRAKE, S.J. : Immunological characteristics
of human low-density lipoproteins
Immunochemistry 1:267 (1964)
- 181)WAYS, P.O. Studies ob the absorptive defect
PARMENZIER, C.M. for triglyceride in a beta-
KAYDEN, H.J. lipoproteinemia
JONES, J.W. J.clin.Invest. 46:35 (1967)
SAUNDERS, D.R. and
RUBIN, C.E. :
- 182)WEINREB, H.L. A study of myocardial infarction
GERMAN, E. and
ROSENBERG, B. : in women.
Ann.intern.Med. 46:285 (1957)
- 183)WETZEL, W. : Elementar Statistische Tabellen
Kiel (1965)
- 184)WILSON, T.H. : Intestinalabsorption
W.B.Saunders Company
Philadelphia und London (1962)
- 185)WUEST, J.H.jr. The degree of coronary athero-
DRY, T.J. and sclerosis in bilaterally
EDWARDS, J.E. : oophorectomized women.
Circulation 7:801 (1953)

Frau Prof. Dr. med. I. F a l c k möchte ich für
die Anregung und Fragestellung meiner Arbeit und
die gewährte Unterstützung danken.

Herrn Dipl.-Volkswirt Dr. M.D. J ö h n k am
Institut für angewandte Statistik der Freien
Universität Berlin gilt mein Dank für die Anleitung
zur Auswahl der angewandten statistischen Methodik.

Lebenslauf

Am 16. Juli 1943 wurde ich, Jochen Christian Korsukewitz, als zweiter Sohn des Dr. med. Christian Korsukewitz und seiner Ehefrau Herta, geb. Rübiger, in Wien geboren. Seit 1945 lebe ich in Berlin.

Im September 1949 wurde ich eingeschult und bestand nach sechs Grundschul- und sieben Oberschuljahren am 28. Februar 1962 an der Ranke-Schule, Neusprachliches Gymnasium, Berlin-Wedding, das Abitur. Im März des gleichen Jahres wurde ich an der medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert, vor deren Prüfungsausschuß für die ärztliche Vorprüfung ich nach fünf Semestern das Physikum absolvierte.

Nach sechs klinischen Semestern, von denen ich während des Sommer-Semesters 1965 an der Universität Kiel und während des Winter-Semesters 1965/66 an der Universität Wien studierte, bestand ich am 11. April 1968 vor dem Ausschuß für die ärztliche Prüfung an der Freien Universität Berlin das medizinische Staatsexamen.

Danach arbeitete ich als Medizinal-Assistent vom 1. Juni bis 31. August 1968 am Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin und vom 1. September bis 30. November 1968 auf der Inneren Abteilung des Städt. Bürgerhaus-Hospitals, Berlin-Charlottenburg.

Z.Zt. bin ich an der II.Med.Universitäts-Klinik der Freien Universität, Berlin-Charlottenburg, tätig.

